Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium
der Universitätskliniken Marburg (Lahn)
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller)

BLUTVOLUMEN UND -GERINNUNG

- Ihre Beeinflussung durch Plasmasubstitute -

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eckhard Schrickel

aus Obersuhl

Marburg 1970

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium
der Universitätskliniken Marburg (Lahn)
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller)

BLUTVOLUMEN UND -GERINNUNG

- Ihre Beeinflussung durch Plasmasubstitute -

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Eckhard Schrickel

aus Obersuhl

Marburg 1970

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 12. Febr. 197o
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. K a r l s o n
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K.H. M ü l l e r
Correferent: Prof. Dr. med. M. O e h m i g

Inhaltsverzeichnis

1) EINLEITUNG

2) HAUPTTEIL

2.1) Praktische Durchführung
2.11) Untersuchungsmaterial
2.12) Versuchsanordnung
2.121) Patientenauswahl
2.122) Untersuchungsschema

2.2) Ergebnisse
2.21) Statistik
2.22) Graphische Darstellung
2.23) Einzelauswertung

2.3) Diskussion

3) ZUSAMMENFASSUNG

4) LITERATURVERZEICHNIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0032

1) EINLEITUNG

Bereits in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts erkannte man die Bedeutung des Blutvolumens als Ursache des Schocks. FISCHER beschrieb damals als erster die Symptomatik der Kreislaufzentralisation, und ERNST VON BERGMANN stellte 1883 fest, daß der Tod von Verletzten mit starken Blutverlusten schon zu einem Zeitpunkt eintritt, wenn noch ein zum Leben ausreichender Erythrocytenbestand vorhanden ist. OTT erkannte die Gefahr der Blutverluste primär in dem dadurch verursachten Mißverhältnis zwischen Gefäßweite und Gefäßinhalt. Dieser Gefahr könne man durch ein zugeführtes Flüssigkeitsvolumen begegnen. Dabei sei es gleichgültig, ob die Flüssigkeit Blutkörperchen enthalten würde oder nicht. KRANECKER und SANDER hatten bereits 1879 in Tierversuchen Kochsalzlösung nach Entblutung erfolgreich angewandt, und LANDERER konnte 1886 einen oberschenkelamputierten Patienten beobachten, der sich nach Infusion physiologischer Kochsalzlösung aus einem schweren Schock erholte (AHNEFELD 1).

Die Kochsalzlösung war lange Zeit die einzige zur Verfügung stehende Infusionsflüssigkeit, und erst später erkannte man die Bedeutung der Plasmaeiweiße für den Flüssigkeitsaustausch zwischen intra- und extravasalem Raum. Auf der Suche nach gut verträglichen Kolloiden verschiedener Herkunft stieß man zuerst auf eine alkalische Gelatinelösung, die 1912 zur Bekämpfung der Acidose im Schock empfohlen wurde (HÄSSIG). Die 6%-ige Gelatine, die von HOGAN erstmals 1915 angewandt wurde, war schlecht sterilisierbar und nicht allergenfrei. Außerdem hatte sie einen zu hohen onkotischen Druck und mußte zudem wegen ihrer hohen Gelierungstemperatur während der Infusion dauernd erwärmt werden (KILLIAN). Auch die 1916 von BAYLESS eingeführte Akazien-

gummilösung, die sog. " Gum-Saline ", hatte trotz ihrer therapeutischen Wirksamkeit unangenehme Folgen: sie wirkte allergisch und konnte dazu noch Blutkoagel hervorrufen (KILLIAN).

Durch die zunehmende Perfektionierung der Bluttransfusion sank jedoch das Interesse an volumenwirksamen Kolloiden wieder. Da aber während Kriegs- und Katastrophenzeiten die Möglichkeit von Vollbluttransfusionen immer beschränkt bleibt, sah man sich während des 2. Weltkrieges wieder gezwungen, bessere kolloidale Blutersatzflüssigkeiten zu suchen. So gelangte man 1940 zum Periston, dessen kolloidaler Träger das synthetische Polyvinylpyrrolidon (PVP) ist, und 1946 zum Dextran (WEESE).

Dextran, ein kolloidales Polymerisationsprodukt aus Glukose, welches fermentativ beim Wachstum des Bacteriums leuconostoc mesenteroides entsteht, erreicht dabei Molekulargewichte bis zu mehreren 100 Millionen. In dieser Form ist das Dextran als Blutersatzflüssigkeit aber zu viskös, so daß es von GRÖNWALL und INGELMANN hydrolytisch gespalten wurde und heute als Macrodex^{R} mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 70 000 für die klinische Anwendung zur Verfügung steht (HAHN, OSTEN).

Auch die schon länger bekannte Gelatine zog während des 2. Weltkrieges wieder das Interesse auf sich. FLEMUS stellte 1948 eine desantigenisierte, stabile und haltbare 6%-ige Gelatinelösung her, deren kolloidosmotischer Druck jedoch doppelt so hoch wie der des Blutes war. Größere Mengen konnten angeblich degenerative Nierenveränderungen hervorrufen. Auch die Gelierungstemperatur war noch zu hoch (KILLIAN). Erst 1951 gelang in den Vereinigten Staaten die Herstellung einer großmolekularen Gelatinelösung mit niedrigerem Gelier-

punkt. Diese Oxypolygelatine (OPG), die noch am Gefrierpunkt flüssig ist, wird durch Depolymerisation, Wiedervernetzung mit einem defunktionellen Aldehyd und nachfolgender Oxydation hergestellt und liegt uns heute in 5,5%-iger Lösung im Gelifundol^{R} vor (HARRFELDT).

Ende des letzten Jahrzehnts kam dann noch eine andere Blutersatzflüssigkeit auf Gelatinebasis in den Handel. Bei dem von LINDNER und SCHMIDT-THOME entwickelten Haemaccel^{R} handelt es sich um eine thermisch gespaltene Gelatine, die anschließend über Harnstoffbrücken vernetzt wird. Dieses Haemaccel^{R} bleibt flüssig bis in den Temperaturbereich um + 4^{o} C (SCHMIDT-THOME).

Kolloidale Blutersatzflüssigkeiten auf Dextran- und Gelatinebasis haben heute dank ihrer Fähigkeit, den an Volumen verarmten Kreislauf mit großmolekularen, wasserbindenden Substanzen aufzufüllen, einen weiten Eingang in alle Bereiche der Klinik gefunden. So finden sie heute Verwendung in der Schockprophylaxe und -therapie (AHNEFELD, BAUMGARTLE, BÖHMERT, BRINKMANN, FROESCHLIN, KIRCHNER, MARGGRAF, OSTEN, REISSIGL), in der Therapie der Nierenfunktionsstörungen (HALLWACHS, HEIDLAND) und in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen (BERGENTZ, GRUBER). Sehr wesentlich ist ihre Bedeutung auch in der Narkosevorbereitung und -überwachung (HENSCHEL, KIRCHNER, WIEMERS). Dextranpraeparate sollen nach neuesten Ergebnissen die Gefahr postoperativer Thromboembolie mindern (KOEKENBERG).

KIRCHNER fand, daß 3o % des Operationsgutes aus Patienten besteht, die einen relativen Volumenmangel aufweisen. Trotz verminderten Blutvolumens und eingeschränkten Gefäßspiels bleibt bei diesen Patienten der Kreislauf unter alltäglicher Belastung zwar aufrechterhalten, bricht jedoch bei zusätzlicher Belastung wie z.B. in der Narkose zusammen. Zu

dieser Gruppe von Patienten zählen alle Patienten über 6o Jahre, Hypertoniker, Patienten mit Durchblutungsstörungen aller Art, Patienten mit langdauernden Extremitätenunterbindungen sowie Patienten nach anaphylaktischem Schock. All diese sind durch die Narkose vom Kreislaufzusammenbruch bedroht. Auch können sie intraoperative Blutverluste nur schlecht kompensieren (ALBERT, KIRCHNER).

So forderte KIRCHNER bei allen Patienten mit relativem Volumenmangel eine praeoperative Volumenanhebung um 2o % durch Gabe von je 1ooo ml eines Plasmaexpanders an beiden praeoperativen Tagen. Vorher müssen die Patienten aber voll digitalisiert sein, weil bei älteren Patienten immer die Gefahr einer latenten Herzinsuffiziens besteht, die es ihnen unmöglich machen würde, dem vermehrten Volumenangebot gerecht zu werden (ALBERT). Dieses Behandlungsschema wurde in den letzten Jahren an unserer Klinik bei Patienten über 5o Jahre mit Erfolg durchgeführt.

In letzter Zeit häuften sich jedoch Berichte über negative Auswirkungen der Dextranpraeparate auf die Blutgerinnung (BENNETT, MÜLLER, NILSSON, PFEIFER, ROBERTSON), so daß es angebracht schien, dieses Behandlungsschema einer genaueren Kontrolle zu unterziehen. Dabei sollte geklärt werden, wie sich die Blutersatzflüssigkeiten Macrodex^{R}, Haemaccel^{R} und Gelifundol^{R}, welche bei uns vorwiegend angewandt werden, in der oben beschriebenen praeoperativen Anwendung auf den Gerinnungsmechanismus auswirken und wie groß der Volumeneffekt zum Operationszeitpunkt ist.

Das Blutvolumen ist im menschlichen Organismus unterschiedlich verteilt. Das arterielle System enthält etwa 2o % des Gesamtvolumens. 5 - 7,5 % befinden sich im Kapillarsystem. Hier findet der Austauschprozess zwischen intra- und extra-

vasalem Raum statt. Im venösen System sind etwa 75 % des Blutvolumens enthalten. Durch Kontrahierung bzw. Erschlaffung der venösen Gefäßmuskulatur kann eine Ab- bzw. Zunahme des Gesamtvolumens bis zu 1o % ausgeglichen werden, ohne daß es zu Veränderungen des venösen Druckes und venösen Rückstromes kommt. Bei einer Zunahme um 15 - 2o % des Gesamtvolumens steigt der venöse Rückstrom und vergrößert sich das Herzvolumen. Bei geschwächtem oder geschädigtem Myocard kann eine solche Volumenzunahme früh zu einem cardialen Versagen mit Lungenoedem führen. Eine Abnahme um den gleichen Betrag hat einen verringerten venösen Rückstrom zur Folge. So füllen sich die Herzkammern unvollständig und das Schlagvolumen wird vermindert (ALBERT).

Die Regulation des Blutvolumens erfolgt durch gleichmäßiges Zusammenspiel vieler Faktoren. So können Osmoreceptoren im Diencephalon Veränderungen der Plasmaosmolarität wahrnehmen und auf die Ausschüttung der antidiuretischen Hormone im HHL einwirken. Die Receptoren sind zwar keine direkten Volumenreceptoren, können aber, wenn sich eine Volumenänderung auf die Plasmaosmolarität auswirkt, bei der Volumenregulation helfen. Receptoren, die direkt Veränderungen des intra- bzw. extravasalen Volumens feststellen, wurden lange Zeit im Bereich der vena cava und des rechten Vorhofs vermutet. Deren Impulse sollten über den Vagus dem ZNS mitgeteilt werden und auf diesem Wege Gegenregulationen hervorrufen. Später erkannte man aber, daß der Vagus nur eine geringe Rolle in der Übertragung afferenter Impulse aus dem re. Vorhof spielt. Heute spricht viel mehr für Volumensensoren im Bereich der afferenten Arteriolen der Nierenglomerula. Eine verminderte Ausdehnung der Arteriolenwände hat eine Reninfreisetzung, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und eine Produktion von Angiotensin II zur Folge, welches die Sekretion von Aldosteron in der NNR stimuliert. Durch vermehrte Na^+-

Retention und somit Zunahme der Wasserreabsorption wird das Blutvolumen erhöht. Die damit verbundene Ausdehnung der Arteriolenwände hat nun wiederum einen negativen Rückkopplungseffekt auf diesen Mechanismus (ALBERT).

Auch die Leber spielt eine große Rolle in der Volumenregulation. Die bei Volumenzunahme vermehrte Leberdurchblutung führt zu einer erhöhten Abbaurate der volumenwirksamen Hormone. Dadurch wird natürlich deren Aktivität gemindert, und das Blutvolumen nimmt infolge vermehrter Diurese wieder ab. Außer der Regulation der Hormonkonzentration im Blut durch die Leber ist diese auch verantwortlich für die Proteinsynthese, welche direkt auf den osmotischen Druck und somit auf die Wasserretention im intravasalen Raum wirkt. Dieser komplizierte Mechanismus der Volumenregulation kann durch alles, was in der Narkose auf den Patienten einwirkt, wie Stressituationen, sedierende Wirkung von Medikamenten und ihre Auswirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem und auf die Freisetzung von Neurohormonen, beeinflußt werden (ALBERT).

Die physiologischen Vorgänge der Blutgerinnung konnten trotz aktiver Forschung noch nicht zur vollsten Zufriedenheit geklärt werden. Einen Überblick über den heutigen Stand der Forschung gibt ein Gerinnungsschema nach EGLI (Abb. 1). Es beruht in den Grundzügen noch auf dem 1904 von MORAWITZ aufgestellten Schema (EGLI).

Die Gerinnung wird primär dadurch ausgelöst, daß Blut mit verletztem Gewebe in Kontakt kommt. In kürzester Zeit entsteht aus inaktiven Faktoren - dazu zählen neben Ca^{++} die Faktoren V, VII und X, sowie ein Lipoprotein aus dem Gewebssaft - Gewebsthrombokinase, welche aus Prothrombin die ersten Thrombinspuren entstehen läßt. Nun tritt die vielseitige

Wirkung des Thrombins ein: die Thrombozytenmembran wird permeabel, die Plättchen werden degranuliert und verschmelzen (visköse Metamorphose). Der Faktor V wird aktiviert, die Blutthrombokinasebildung aus Ca^{++}, den Faktoren V, VIII, IX, X, XI, XII sowie aus dem Thrombozytenfaktor 3, der bei der viskösen Metamorphose freigesetzt wurde, beschleunigt. Durch die darauf einsetzende Blutthrombokinasewirkung wird immer mehr Thrombin aus Prothrombin gebildet, und damit Fibrin aus Fibrinogen. Dies ist zunächst harnstofflöslich, wird aber unter Einwirkung von Ca^{++} und Faktor XIII harnstoffunlöslich. Die aus 1o ml Blut zu aktivierende Thrombinmenge würde ausreichen, die gesamte Blutmenge eines Erwachsenen in wenigen Sekunden zur Gerinnung zu bringen. Als erster Gegner des Thrombins gilt das Fibrin, auch Antithrombin I genannt, welches das entstehende Thrombin adsorbiert und somit am Fortschwemmen hindert. Das Heparin, welches ebenfalls als Gegner des Thrombins anzusehen ist, kann in Verbindung mit Co-Faktoren in fast alle Gerinnungsphasen eingreifen (DEUTSCH, EGLI).

Ständig ablaufende Blutgerinnung und Fibrinolyse, beide haben eigene Aktivatoren und Inhibitoren, stehen miteinander im Gleichgewicht. So sind einerseits eine zuverlässige Gerinnung, andererseits aber auch ein Flüssigbleiben des Blutes gewährleistet.

Die Thrombokinasebildung bezeichnet man als Vorphase, die Thrombinbildung als I. und die Fibrinbildung als II. Phase (EGLI).

In der vorliegenden Arbeit werden neben Fibrinogen die Faktoren II, V, VII, VIII und IX bestimmt. Für die Bestimmung der Gesamtgerinnungszeit dient die Plasmarekalzifizierungszeit, für die Vorphase der Plasmathrombokinasebildungstest, für die I. Phase die Thromboplastinzeit nach QUICK und für die II. Phase die Plasmathrombingerinnungszeit.

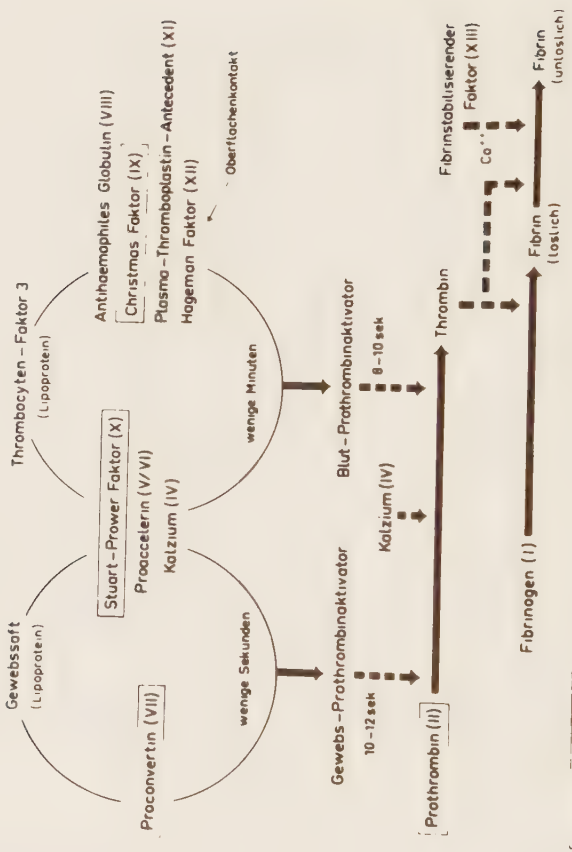

Gewebssaft
(Lipoprotein)
Thrombocyten-Faktor 3
(Lipoprotein)
Antihaemophiles Globulin (VIII)
Christmas Faktor (IX)
Plasma-Thromboplastin-Antecedent (XI)
Hageman Faktor (XII)
Oberflächenkontakt
Stuart-Prower Faktor (X)
Proaccelerin (V/VI)
Kalzium (IV)
Proconvertin (VII)
wenige Sekunden
wenige Minuten
Gewebs-Prothrombinaktivator
10-12 sek
Blut-Prothrombinaktivator
8-10 sek
Kalzium (IV)
Prothrombin (II)
Thrombin
Fibrinogen (I)
Fibrin
(löslich)
Fibrinstabilisierender
Faktor (XIII)
Ca++
Fibrin
(unlöslich)
Vitamin-K abhängig

Abb. 1

2) HAUPTTEIL

2.1) Praktische Durchführung

2.11) Untersuchungsmaterial

Es wurden folgende Blutersatzflüssigkeiten verwandt:

2.111) Macrodex^{R}, 6%-ige Dextranlösung

Dextran, ein Polysaccharid, wird fermentativ beim Wachstum des Bacteriums leuconostoc mesenteroides aus Glucose gebildet, wobei neben 1:4, 1:3 und 1:2-Bindungen vorwiegend α-glykosidische 1:6-Bindungen auftreten. Die kettenförmigen Moleküle können dabei Molekulargewichte bis zu mehreren hundert Millionen erreichen. Zur klinischen Verwendung müssen diese großen Moleküle jedoch wieder hydrolytisch gespalten werden (HAHN).

Zusammensetzung:

Dextran	6,o	g
NaCl	o,9	g
Aqua bidestillata ad	1oo,o	g

Elektrolyte:

Na^{+}	14o,o	mval/l
K^{+}	1o,o	mval/l
Ca^{++}	5,o	mval/l
Mg^{++}	3,o	mval/l
Cl^{-}	1o3,o	mval/l

Mittleres Molekulargewicht	7o4oo
Halbwertzeit	6 Std.

Unter Halbwertzeit wird hier und im folgenden die Zeit verstanden, in der die Hälfte der zugeführten Makromoleküle eliminiert ist.

Das Dextran wird in erster Linie über die Niere ausgeschieden. Nach Infusion von 5oo ml Macrodex^{R} konnte SCHWARTZKOPF (88) bereits am 1. Versuchstag 28,5 % im Urin nachweisen, wovon aber auf die beiden ersten Stunden bereits 1o % fielen. Nach 6 Tagen waren 55 % durch die Nieren ausgeschieden. An der Ausscheidung des Dextran ist aber auch der Magen-Darm-Trakt sowie die Leber beteiligt (WEESE). Die Speicherung des Dextran im RES ist nach WEESE relativ kurz, da es langsam abgebaut und z.T. auch als CO_2 abgeatmet wird. So konnte HELLMANN mit Hilfe von ^{14}C-markiertem Dextran nach 14 Tagen 26 % als CO_2 nachweisen (SCHWARTZKOPF 88).

2.112) Haemaccel^{R}, 3,5%-ige Gelatinelösung

Thermisch gespaltene Gelatine, die anschließend wieder über Harnstoffbrücken polymerisiert wird (BÖHMERT, KILLIAN).

Zusammensetzung:

Polymerisat aus abgebauter Gelatine	3,5	g
NaCl	o,85	g
$CaCl_2$	o,o7	g
KCl	o,o38	g
Aqua bidestillata ad	1oo,o	g

Elektrolyte:

Na^+	145,o	mval/l
K^+	5,1	mval/l
Ca^{++}	12,5	mval/l
Cl^-	162,6	mval/l

Mittleres Molekulargewicht	35 ooo
Mittlere Halbwertzeit	4,5 Std.

Durch Hydroxyprolin, welches zu 14,5 % in den Gelatinepräparaten enthalten ist, sich aber normalerweise nicht

im Blut oder Urin befindet, kann die Ausscheidung des Haemaccel^{R}s verfolgt werden (ZEKORN). KILLIAN konnte nach 48 Std. kein Haemaccel mehr im Organismus nachweisen. HAVERS (45) fand nach 3 Tagen 74 % ausgeschieden, BOHMERT 76 % in 4 Tagen. Es wird nicht gespeichert und fermentativ durch Trypsin und Kathepsin aufgespalten. SCHERER vermutet, daß die dabei anfallenden Aminosäuren z.T. für die körpereigene Proteinsynthese verwandt werden. ZEKORN kontrollierte die Ausscheidung der abgebauten Gelatinemoleküle mit Hilfe doppelt markiertem ^{14}C-^{131}J-Haemaccel^{R}. Er fand nach 48 Stunden bereits 8o % der injizierten Menge eliminiert. 5 % verlassen den Organismus durch den Darm. 1 % durch die Lunge. Die Erkennung von 2 Halbwertzeiten, 3o Minuten und 8 Stunden, ist ein Hinweis auf ^{14}C-^{131}J-Bestandteile unterschiedlicher Molekülgrößen. Der mittlere Wert von 4,5 Stunden stimmt gut mit den durch Hydroxyprolin gefundenen Werten überein (BÖHMERT, HAVERS 45). Die Halbwertzeit soll nach HAVERS (45) und ZEKORN von der Infusionsgeschwindigkeit und dem vorhandenen Blutverlust abhängig sein. Letzterer konnte im Tierversuch an Hunden nachweisen, daß bei Bestehen einer Hypovolämie die 2. Halbwertzeit um etwa 2 Stunden gegenüber dem Normalwert von 8,5 Stunden bei normovolämischen Hunden verlängert war. Niemals konnten toxische, antigene oder pyrogene Eigenschaften nachgewiesen werden (BÖHMERT, BRINKMANN, MOELLER, SCHERER, SCHWICK 9o).

2.113) Gelifundol^{R},

eine Oxypoly-Gelatine, die nach einem besonderen Verfahren hergestellt wird. Diese Spezialgelatine wird durch geeignete Wärmebehandlung vernetzt. Danach wird sie durch oxydierende Hydrolyse in Lösung gebracht (HARRFELDT).

Zusammensetzung:

mod. Oxypolygelatine	5,5	g
Aqua bidestillata ad	1oo,o	g
Elektrolyte:		
Na^+	13o,o	mval/l
Ca^{++}	1,2	mval/l
Cl^-	1oo,o	mval/l
Sorbit ($HOCH_2 \cdot (CHOH)_4 \cdot CH_2OH$)	7o,o	mmol/l
Mittleres Molekulargewicht		3o ooo
Mittlere Halbwertzeit		4,o Std.

Bei Versuchen in vitro wurde rund die Hälfte der Oxypolygelatine durch Trypsin und Pepsin in 2 Stunden abgebaut. Da es bisher nicht gelungen ist, die einzelnen Aminosäuren zu kennzeichnen, kann über den Abbau in v i v o nichts Genaues gesagt werden (HARRFELDT). Als Halbwertzeit konnten beim Kaninchen 3o Stunden gefunden werden. Bei akuter und chronischer Anwendung im Tierversuch zeigten sich keine nachweisbaren Schädigungen. Mikroskopische Untersuchungen von Niere, Leber, Milz und Herz ergaben keinen krankhaften Befund, der für Speicherung bzw. entzündliche oder degenerative Veränderungen sprechen könnte (HARRFELDT). In der klinischen Erprobung konnte an 2oo Patienten nach subcutanen und intravenösen Testungen keine örtlichen oder allgemeinen Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden. Auch bei bis zu 5 x 5oo ml Oxypolygelatine an 5 aufeinanderfolgenden Tagen konnte HARRFELDT keine Unverträglichkeitserscheinungen oder Sensibilisierungen feststellen. Er erwähnt Selbstversuche, bei denen die Menge bis auf 33 Infusionen in einer Woche ohne Nebenwirkungen gesteigert wurde.

2.12) Versuchsanordnung

2.121) Patientenmaterial

Es wurden 4o männliche Patienten verschiedener chirurgischer

Grundleiden ausgewählt. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit waren darunter:

Leistenhernien
Magen-Ca
Cholelithiasitiden
Strumen
Rectum-Ca
Bronchial-Ca
Mamma-Ca
Magen-Ulcus
toxisches Adenom
Colon-Polyp

Die Altersverteilung geht aus Abb. 2 hervor.

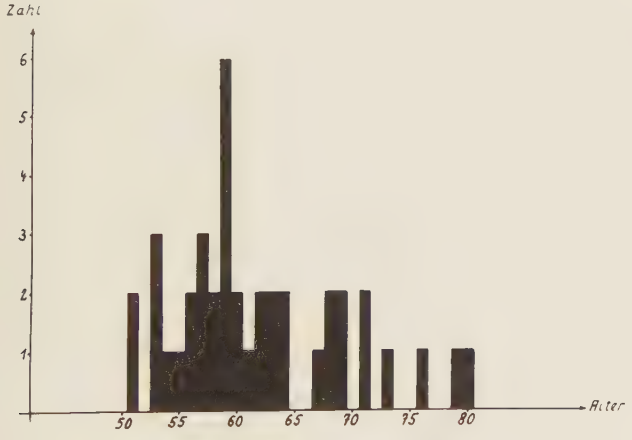


Abb. 2

Das mittlere Alter beträgt 61,32 Jahre. Die Patienten waren kreislaufmäßig unauffällig, hatten keine Oedeme, keinen

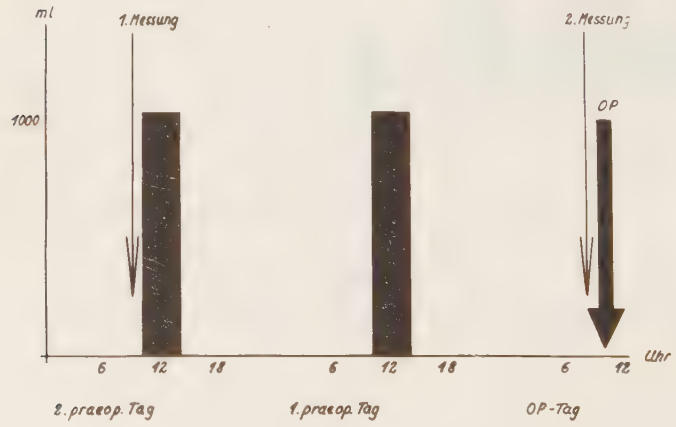
Ikterus, keine Dyspnoe. Kein Patient hatte ein Leberleiden, Haemorrhagien oder haemorrhagische Diathesen. Sie waren alle nach der KIRCHNER'schen Forderung voll digitalisiert mit Digimerck®, Lanicor®, Cedilanid® oder Strophantin. Sie wurden in 4 gleiche Gruppen von je 1o Patienten eingeteilt:

Gruppe I: Kontrollgruppe, mittleres Alter 61,5 Jahre
Gruppe II: Macrodexgruppe, mittleres Alter 63,1 Jahre
Gruppe III: Haemaccelgruppe, mittleres Alter 57,8 Jahre
Gruppe IV: Gelifundolgruppe, mittleres Alter 62,9 Jahre

Die Zuteilung der Patienten zu diesen Gruppen wurde rein zufällig vorgenommen und entspricht damit den Vorschriften eines zufälligen Modells der Statistik ("completely-randomized-design").

2.122) Untersuchungsschema

48 bzw. 24 Stunden vor dem vorgesehenen Operationszeitpunkt wurden den Patienten der Gruppen II, III und IV je 1ooo ml einer Blutersatzflüssigkeit mit einer Geschwindigkeit von 25o ml/h infundiert. Vor der 1. Infusion und direkt vor der Operation wurde bei allen 4 Gruppen das Blutvolumen bestimmt. Bei den Gruppen II, III und IV wurden dazu zum gleichen Zeitpunkt noch Gerinnungsbestimmungen durchgeführt (Abb. 3).



Für die Gerinnungsbestimmungen wurden 1o ml Zitratblut (9 Teile Blut / 1 Teil 3,8%-ige Natriumcitratlösung) und 5 ml Nativblut benötigt. Diese Mengen wurden jeweils vor den Blutvolumenbestimmungen abgenommen. Das Zitratblut wurde bei 3ooo Umdrehungen/min 15 Minuten zentrifugiert, danach in silikonisierte Röhrchen abgefüllt und bei - 2o° C eingefroren. Das für die Bestimmung des Faktors IX und den Biggs-Test benötigte Serum wird auf gleiche Weise durch Zentrifugieren gewonnen, nachdem dies während 2 Stunden in einem Wasserbad von 37° C gestanden ist. Das Serum wird in Glasröhrchen abgefüllt und ebenfalls bis zu seiner Verwendung tiefgefroren. Lediglich die Fibrinogenzeit wird sofort bestimmt.

2.13) Untersuchungsmethoden

2.131) Volumenbestimmung

Die Volumenmessungen wurden mittels der ^{51}Cr-Methode mit dem von WILLIAMS und FINE entwickelten V o l e m e t r o n durchgeführt. Die Volumenbestimmung mit Hilfe von ^{51}Cr-markierten Erythrocyten ist die zur Zeit schnellste und sicherste Methode. Sie beruht wie die früher gebräuchlichen Bestimmungsmethoden mit Evans-blue oder mit ^{131}J-markiertem Albumin (RIHSA) auf dem Verdünnungsprinzip, hat diesen gegenüber jedoch den Vorteil der genaueren und wesentlich schnelleren Arbeitsweise, vor allem mit der Signette-Schnellmarkierungsmethode nach KUNI (ALLGOWER, GIEBEL 29, GRAUL, KUNI). DAIKOS bestimmte das Blutvolumen bei gleichen Patienten simultan mit Evans-blue und ^{51}Cr-markierten Erythrocyten über 24 Stunden. Die ^{51}Cr-Werte blieben innerhalb der Meßzeit nahezu konstant (96 - 1o4%), im Gegensatz zu den mit Evans-blue bestimmten Werten (33 - 65%). Wiederholte Blutvolumenbestimmungen nach einer Injektion ^{51}Cr-markierter Erythrocyten zeigten sehr konstante Ergebnisse mit Differenzen vom Mittelwert von nur ± 41 ml.

Obwohl die ^{51}Cr-Methode die größere Genauigkeit brachte, wurde sie gegenüber der ^{131}J-Methode vernachlässigt (KUNI). Die Ursache war in den zeitraubenden und umständlichen Markierungsverfahren zu suchen. Die Schnellmarkierung nach KUNI erlaubt nun eine Markierung in wenigen Minuten:

In eine 2 ml-Plastikspritze zum einmaligen Gebrauch, die trockenen ACD-Puffer enthält, werden kurz vor der Blutentnahme o,4 ml in aqua bidest. gelöste 4o - 8o µC ^{51}Cr als $Na_2{}^{51}CrO_4$ und danach Patientenblut bis zur 2 ml-Marke aufgezogen. Nach Aufziehen einer Luftblase wird der Inhalt durch Umwenden der Spritze gut durchmischt. Nach 5 Minuten Inkubationszeit wird die Spritze nach Entfernen der Luftblase an das eine und eine leere 2 ml-Spritze an das andere Ende eines Plastikschlauches gesetzt, welcher einen sterilen Ionenaustauscher enthält. Diese Anordnung wird nun in den Schnellmarkierungsapparat S i g n e t t e nach KUNI eingespannt, der das Blut in 3 Minuten gleichmäßig durch den Schlauch drückt. Die Auffangspritze enthält nun das patienteneigene Blut, dessen Erythrocyten mit ^{51}Cr markiert sind. Bei Durchtritt durch den Ionenaustauscher wird der Chromatüberstand im Serum fast völlig an den Austauscher gebunden. Im injektionsfertigen ^{51}Cr-Blut befinden sich also nur noch ^{51}Cr-Ionen, die an den Globinteil des Hämoglobins gebunden sind (GRAY, KUNI). Jetzt kann die Blutvolumenbestimmung mit dem Volemetron durchgeführt werden.

Arbeitsgänge des Volemetron:

1. Zuerst mißt der Apparat die zur Injektion vorgesehene Isotopenmenge und speichert den Wert.
2. Nach vorheriger Entnahme des sog. "Prämix-Blutes" wird die Isotopenmenge injiziert.
3. Nach der Injektion mißt der Apparat die in der Spritze verbliebene Aktivität und subtrahiert diese automatisch von

der anfänglich ermittelten Radioaktivität. So verbleibt im Speicher nur die tatsächlich injizierte Dosis.

4. Zum Schluß erfolgt die Entnahme des sog. "Postmix-Blutes" nach einer Mischungszeit von 3o Minuten. Der elektronische Speicher wird durch die Aktivitätsdifferenz zwischen Prämix- und Postmix-Blut leergezählt. Eine etwa vorhandene Spontanaktivität ("Background activity") im Prämix-Blut bleibt dabei berücksichtigt. Die für das Leerzählen des Speichers benötigte Zeit ist von der Isotopenverdünnung im Postmix-Blut direkt abhängig und kann deshalb in Volumeneinheiten ausgedrückt werden. So läßt sich das Blutvolumen am Apparat direkt in Litern ablesen. Serienbestimmungen sind möglich (AHNEFELD 2, GIEBEL 29).

Technik der Blutvolumenbestimmung:

Abnahme von 8 ml Leerblut in heparinisiertes Glasröhrchen (Prämix). Durch die liegende Kanüle werden 1,6 ml Blut in die zur Markierung vorbereitete Spritze aufgezogen. Diese enthält neben einem ACD-Puffer o,4 ml $Na_2{}^{51}CrO_4$-Lösung mit einer Aktivität von 4o - 8o µC. Nach 5 Minuten Markierungszeit wird das Blut durch den Ionenaustauscher geschickt. Danach Messung des Aktivitätsgehaltes des zu injizierenden Blutes im Volemetron, anschließend Reinjektion des patienteneigenen Blutes mit markierten Erythrocyten in eine gut zu treffende Armvene. Bei liegender Nadel wird 3 x neu Blut aufgezogen und jeweils wieder injiziert, damit möglichst wenig markierte Erythrocyten in der Spritze zurückbleiben. Danach Messung der noch in der Spritze verbliebenen Restaktivität. Nach 3o Minuten Durchmischungszeit Entnahme von 8 ml Postmix-Blut in ein heparinisiertes Glasröhrchen an einer der Injektionsstelle gegenüberliegenden Körperseite. Dadurch sollen unnötige Fehlerquellen vermieden werden. Prä- und Postmix-Blut werden jeweils gut durchmischt und anschließend das Volumen 3 x hintereinander bestimmt. Der Mittelwert aus 3 Ein-

zelmessungen wird gewertet.

2.132) Gerinnungsbestimmungen:

Sämtliche Gerinnungszeiten werden mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS bestimmt. Die Erfassung des Gerinnungseintritts erfolgt unabhängig von ständiger Beobachtung durch einen nach dem Prinzip der Häkchenmethode arbeitenden elektrischen Gerinnungszeitmesser. Das Gerät ist bei Betrieb auf eine konstante Temperatur von 37° C eingestellt. Der Mittelwert aus 3 Einzelmessungen wird gewertet.

2.1321) Thromboplastinzeit nach QUICK (SCHWICK 89)

Bei der Rekalzifizierung wird dem Plasma außer Ca^{++}-Ionen eine optimale Menge Gewebsthrombokinase zugesetzt, welche eine relativ kurze und gut reproduzierbare Gerinnungszeit des Plasmas bewirkt. Mit dieser Einphasengerinnungsbestimmung werden außer Prothrombin die Faktoren V/VI, Faktor VII, Faktor X sowie Antithrombine und Fibrinogen erfaßt. Die Normalwerte liegen bei 12 - 13 sec. Unter Berücksichtigung der eigenen Fehlerbreite von 1,95 % ergeben sich somit Normalzeiten von 12 - 13 sec ± o,25 sec.

Technik:

Reagenzien: Gewebsthrombokinase
m/4o $CaCl_2$-Lösung

Ausführung: Zu einem im SCHNITGER stehenden und somit auf 37° C angewärmten Glasröhrchen mit o,1 ml Citratplasma werden mit einer Tuberkulinspritze o,1 ml Gewebsthrombokinase und o,1 ml m/4o $CaCl_2$-Lösung zugesetzt. Gleichzeitig wird der Zähler in Gang gebracht und nach Beendigung der Gerinnung die gestoppte Gerinnungszeit abgelesen.

2.1322) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (SCHWICK 89)

Die Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit erfaßt ebenfalls mehrere Faktoren. Sie wird beeinflußt durch den Gehalt des Plasmas an Antithrombin II, Antithrombin III, an Fibrinogen und an Fibrinabbauprodukten ("Antithrombin IV"). Die Normalwerte liegen bei 18 - 25 sec. Unter Berücksichtigung der eigenen Fehlerbreite von 3,3 % ergeben sich Normalzeiten von 18 - 25 sec ± 0,7 sec.

Technik:

Reagenzien: Test-Thrombin-Behringwerke
Der Inhalt eines Fläschchens mit Test-Thrombin wird in 1 ml dest. Wasser gelöst und als Thrombinstammlösung im Kühlschrank bei 0° C aufbewahrt.

Ausführung: Vor Beginn der Bestimmung wird die Stammlösung 1:10 mit aqua dest. verdünnt.
In einem 37° C warmen Glasröhrchen werden 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml aqua dest. für 20 - 30 sec vorgewärmt und dann 0,1 ml der Thrombinverdünnung hinzugefügt. Gleichzeitig wird die Gerinnungszeit gestoppt.

2.1323) Plasma-Rekalzifizierungszeit (SCHWICK 89)

Durch Zusatz von Ca-Ionen bindenden Reagenzien wie Citrat oder Oxalat wird Blut ungerinnbar gemacht. Wenn man dem durch Zentrifugieren gewonnenen Plasma Ca-Ionen zusetzt, so gerinnt dieses wieder. Die Zeit von der Zugabe der Ca-Ionen bis zur Gerinnung wird als Rekalzifizierungszeit bezeichnet. Sie ist in erster Linie abhängig von den Faktoren der Plasmathrombokinasebildung (Faktor VIII, IX, X, Plättchenfaktor 3) oder von Faktoren, die störend auf die Bildung der aktiven Plasmathrombokinase einwirken wie Heparin und Antithrombokinasen. Die Normalzeiten liegen zwischen 80 und 130 sec. Unter Berück-

sichtigung der eigenen Fehlerbreite von 4,35 % ergeben sich somit Normalzeiten von 8o - 13o sec ± 4,5 sec.

Technik:

Reagenzien: m/4o $CaCl_2$-Lösung

Ausführung: Zu einem im Schnitger stehenden Glasröhrchen mit o,1 ml Citratplasma werden o,1 ml aqua dest. hinzugesetzt, nach 3o sec mit o,1 ml $CaCl_2$-Lösung versetzt und die Gerinnungszeit bestimmt.

2.1324) Fibrinogenzeit-Bestimmung nach Clauss (SCHWICK 89)

Venenblut wird mit einer relativ großen Menge Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei in erster Linie vom Fibrinogengehalt des Blutes ab. Die Normalwerte liegen bei 1o - 13 sec. Unter Berücksichtigung der eigenen Fehlerbreite von 4,o8 % ergeben sich somit Normalwerte zwischen 1o und 13 sec ± o,5 sec.

Technik:

Reagenzien: Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 6,7
Topostasin-Lösung (Test-Thrombin)

Ausführung: Auf 1 Tropfen 1o %-iger ε-Aminocapronsäure, welche hemmend auf die Fibrinolyse wirkt, wird 1 ml Citratblut gegeben. Davon werden o,2 ml mit 1,8 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH= 6,7) 1:1o verdünnt. Von dieser Verdünnung werden o,2 ml mit o,2 ml einer Topostasinlösung (entspricht 1o N.I.H.-Einheiten Thrombin) versetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

2.1325) Einphasenverfahren zur specifischen Bestimmung von Prothrombin (SCHWICK 89)

Wenn das zu untersuchende Plasma zu einem Substrat gegeben wird, das alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Prothrombins im Überschuß enthält, ist es möglich, Prothrombin mit

ausreichender Genauigkeit zu bestimmen. Die Normalzeiten betragen 28 - 31 sec. Nach Berücksichtigung der eigenen Fehlerbreite von 2,25 % ergeben sich Normalzeiten von 28 - 31 sec ± o,65 sec.

Technik:

Reagenzien: Prothrombin-Reagenz Behringwerke
(enthält Faktor V, VII, X, Fibrinogen und Thrombokinase)
m/4o $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 7,6

Ausführung: Der Inhalt einer Ampulle Prothrombin-Reagenz wird in 1 ml aqua dest. gelöst. Das Patientenplasma wird 1:2o mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH=7,6) verdünnt. Von dieser Verdünnung werden o,2 ml mit o,2 ml Prothrombin-Reagenz in ein im Schnitger stehendes Glasröhrchen pipettiert und nach 2o - 3o sec die Gerinnungsreaktion mit o,1 ml m/4o $CaCl_2$-Lösung in Gang gesetzt. Die Gerinnungszeit wird gestoppt.

2.1326) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Faktor V (Accelerin) (SCHWICK 89)

Das hier verwendete Reagenz enthält Prothrombin, Faktor VII, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase. All diese Faktoren beeinflussen neben Faktor V die Einphasengerinnungszeit. Somit wird die ermittelte Gerinnungszeit dem Faktor V-Gehalt des untersuchten Plasmas direkt proportional sein. Die Normalwerte liegen zwischen 34 und 37 sec. Bei Berücksichtigung der eigenen Fehlerbreite von 3,19 % ergeben sich somit Zeiten von 34 - 37 sec ± 1,15 sec.

Technik:

Reagenzien: Faktor V-Reagenz Behringwerke
m/4o $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 7,6

Die Ausführung erfolgt in gleicher Weise wie die Prothrombinbestimmung.

2.1327) Einphasenverfahren zur Bestimmung von Faktor VII (Convertin) (SCHWICK 89)

Das Faktor VII-Reagenz enthält alle die Einphasengerinnungszeit bestimmenden Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Faktors VII. Hier liegen die Normalzeiten zwischen 29 und 32 sec. Die Berücksichtigung der eigenen Fehlerbreite von 1,38 % ergibt somit Normalzeiten von 29 - 32.sec ± o,45 sec.

Technik:

Reagenzien: Faktor VII-Reagenz Behringwerke (enthält Prothrombin, Faktor V, Faktor X, Fibrinogen und Thrombokinase)
m/4o $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 7,6

Die Ausführung erfolgt in gleicher Weise wie bei der Bestimmung von Prothrombin und Faktor V. Die Gerinnungszeit ist direkt proportional dem Faktor VII-Gehalt des untersuchten Plasmas.

2.1328) Plasmathrombokinasebildungstest nach BIGGS (SCHWICK 89)

Das Prinzip des Testes beruht auf einer Zweiphasenmethode, wobei sich in einer ersten Phase die Bildung des aktiven Plasmathrombokinase (unter Beteiligung der Faktoren V, VII, VIII, IX und X, Thrombozytenfaktor 3 und Calcium-Ionen) vollzieht, deren Aktivität dann in der zweiten Phase an thrombozytenarmem Plasma bestimmt wird. Der 1952 von BIGGS und Mitarbeiter entwickelte Test ist eine der wichtigsten Methoden für den Nachweis plasmatisch oder thrombozytär bedingter Störungen der Plasmathrombokinasebildung.
Hier ergeben sich nach 2 bis 4 Minuten Aktivierungszeit 12 - 14 sec Gerinnungszeit. Bei Berücksichtigung der eigenen Feh-

lerbreite von 4,o8 % ergeben sich Normalwerte von 12 - 14 sec ± o,5 sec.

Technik:

Reagenzien: Aluminiumhydroxyd-Suspension 1 %-ig
Citratplasma
NaCl-Lösung o,9 %-ig
Thrombozytensuspension
Substratplasma (enthält Faktor II)
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 6,7
Serum (enthält Faktor VII, IX, X)

Ausführung: 1 ml Citratplasma wird mit o,1 ml 1 %-iger Aluminiumhydroxydsuspension versetzt und diese nach einer Reaktionszeit von 3 Minuten (bei 37°C) mit 3ooo Umdr./min 5 Minuten lang abzentrifugiert. Dabei werden die Faktoren VII, IX und X an Aluminiumhydroxyd adsorbiert. Der Überstand, der nur die Faktoren I, V und VIII enthält, wird im Verhältnis 1:5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Zu o,3 ml dieser Aluminiumhydroxydadsorbierter Citratplasmaverdünnung gibt man bei 37° C o,3 ml Serumverdünnung (1:1o mit physiologischer NaCl-Lösung) und o,3 ml Thrombozytensuspension. Die Reaktionsauslösung erfolgt mit o,3 ml m/4o $CaCl_2$-Lösung. Gleichzeitig wird eine Uhr in Gang gesetzt. In Abständen von 1 min wird nun o,1 ml dieses Ansatzes in jeweils ein weiteres Röhrchen mit o,1 ml Substratplasma (besonders thrombozytenarmes Plasma) und o,1 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH=6,7) pipettiert und gleichzeitig die Gerinnungszeit gestoppt. Der niedrigste Wert ergibt sich nach etwa 3 - 4 Minuten.

Da das Aluminiumhydroxyd-adsorbierte Patientenplasma nur Faktor

I, V und VIII enthält (die Faktoren VII, IX und X werden an das Aluminiumhydroxyd adsorbiert), kann der BIGGS-Test unter gleichzeitiger Verwendung von Normalserum statt Patientenserum zur alleinigen Bestimmung des Faktors VIII angewandt werden.
Das gleiche gilt für die alleinige Faktor IX-Bestimmung. Hier wird der BIGGS-Test mit Aluminiumhydroxydadsorbiertem Normalplasma und Patientenserum durchgeführt.

2.2) Ergebnisse

2.21) Statistik

Die statistische Auswertung der Gerinnungsergebnisse erfolgte mit den in Sekunden gemessenen Absolutwerten.
Zur Berechnung wurde der t-Test durchgeführt.

$$\bar{x} = \frac{\sum a}{n}$$

$$s^2 = \frac{\sum a^2 - \frac{(\sum a)^2}{n}}{n - 1}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$\bar{x}_1$ = Mittel der Ausgangswerte
$\bar{x}_2$ = Mittel der Endwerte
a = Einzelwert
s^2 = Varianz
s = Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$ = Streuung der Mittelwerte
t = Signifikanz
n = Zahl der Einzelmessungen

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s^2_{\bar{x}_1} + s^2_{\bar{x}_2}}}$$

Die entsprechenden p-Werte wurden der Geigy-Tabelle entnommen.

Es folgt nun eine tabellarische Zusammenstellung der Einzelwerte, geordnet nach Untersuchungsmethoden. Der erste Wert entspricht dem Leerwert, der zweite der Kontrollbestimmung.

2.2101) Fibrinogenzeit-Bestimmung nach Clauss:

Pat	Macrodex®		Pat	Haemaccel®		Pat	Gelifundol®	
HLa	14,00	18,66	WFi	12,66	12,33	JHe	13,17	12,50
PMü	8,33	14,83	PGr	14,66	12,50	HWü	14,00	11,61
HBi	12,33	12,83	HBi	10,83	11,66	EKä	16,75	13,00
EAc	11,00	12,00	WSc	12,66	9,33	WKa	8,33	9,00
ERe	11,67	12,00	JHa	11,83	11,83	HBa	12,50	12,50
KWe	15,83	14,50	OBe	16,50	16,50	PIm	17,00	15,00
JWü	10,33	12,83	HVo	8,00	7,66	ORu	8,00	8,00
PGe	10,17	10,83	PSc	15,66	13,33	WWe	12,50	11,50
JKa	9,00	9,33	GLe	11,83	12,83	WSc	12,00	11,33
KTh	12,33	15,00	FSc	15,83	12,00	HSa	11,33	11,67
$\bar{x}$	11,50	13,28		13,05	12,00		12,56	11,61
$\bar{x}$ %	100,00	82,51		100,00	107,09		100,00	106,14
s	2,2630	2,6051		2,6404	2,3374		2,9857	1,9705
$s_{\bar{x}}$	0,7156	0,8238		0,8349	0,7391		0,9441	0,6231
t	1,6332			0,9408			0,8372	
p	0,1			0,4			0,4	

2.2102) Thromboplastinzeit nach QUICK:

Pat	Macrodex®		Pat	Haemaccel®		Pat	Gelifundol®	
HLa	17,66	12,5o	WFi	21,83	21,66	JHe	14,oo	14,oo
PMü	16,oo	15,17	PGr	16,66	13,oo	HWü	12,33	12,5o
HBi	15,33	19,17	HBi	14,83	16,33	EKä	12,16	12,66
EAc	13,83	15,17	WSc	15,83	15,83	WKa	12,5o	12,33
ERe	12,5o	12,5o	JHa	13,66	15,16	HBa	12,83	12,83
KWe	14,oo	15,5o	OBe	12,83	15,5o	PIm	12,83	12,16
JWü	13,oo	13,66	HVo	15,33	14,83	ORu	12,83	12,33
PGe	11,83	14,17	PSc	13,66	16,16	WWe	11,83	11,5o
JKa	16,5o	15,17	GLe	14,16	15,66	WSc	12,oo	11,33
KTh	19,33	16,33	FSc	14,oo	13,25	HSa	12,83	12,83
$\bar{x}$	15,oo	14,93		15,28	15,74		12,61	12,45
$\bar{x}$ %	1oo,oo	98,77		1oo,oo	96,o6		1oo,oo	1o1,33
s	2,4oo2	1,956o		2,57o3	2,3691		o,6144	o,7459
$s_{\bar{x}}$	o,759o	o,6185		o,8128	o,7491		o,1942	o,2358
t	o,o653			o,4152			o,5468	
p	o,95			o,7			o,6	

2.21o3) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	27,83	19,oo	WFi	19,83	23,oo	JHe	16,83	14,67
PMü	29,17	29,oo	PGr	21,5o	17,83	HWü	2o,66	14,16
HBi	3o,17	2o,67	HBi	25,oo	23,25	EKä	14,33	14,5o
EAc	29,oo	28,33	WSc	18,5o	15,33	WKa	13,83	13,66
ERe	17,33	14,66	JHa	19,3o	19,2o	HBa	15,5o	16,16
KWe	17,67	17,5o	OBe	17,5o	19,oo	PIm	16,33	15,83
JWü	18,13	15,33	HVo	17,oo	18,25	ORu	15,oo	14,83
PGe	17,oo	16,5o	PSc	17,oo	17,5o	WWe	17,oo	15,67
JKa	24,oo	23,67	GLe	14,oo	13,5o	WSc	15,83	16,33
KTh	18,17	19,67	FSc	13,5o	12,75	HSa	16,5o	15,67
$\bar{x}$	22,85	2o,43		18,32	17,96		16,16	15,15
$\bar{x}$ %	1oo,oo	1o9,4o		1oo,oo	1o1,62		1oo,oo	1o5,44
s	5,7o44	5,o811		3,4o12	3,5oo3		1,8918	o,9o49
$s_{\bar{x}}$	1,8o48	1,6o68		1,o755	1,1o69		o,5982	o,2861
t	o,999o			o,23oo			1,558o	
p	o,3			o,8			o,1	

2.2104) Plasma-Rekalzifizierungszeit:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	96,50	104,70	WFi	180,25	171,25	JHe	110,00	149,83
PMü	95,33	104,50	PGr	134,50	119,33	HWü	84,00	65,66
HBi	48,33	95,75	HBi	112,00	172,75	EKä	91,50	78,33
EAc	91,33	121,67	WSc	146,00	84,50	WKa	123,00	90,50
ERe	78,80	87,33	JHa	107,50	145,80	HBa	105,16	69,66
KWe	88,16	152,17	OBe	79,83	127,25	PIm	93,83	96,83
JWü	94,50	107,67	HVo	88,00	115,25	ORu	117,17	99,33
PGe	84,00	83,30	PSc	91,00	99,83	WWe	98,83	93,83
JKa	167,25	111,00	GLe	106,00	96,83	WSc	75,83	93,00
KTh	155,50	181,00	FSc	94,13	84,30	HSa	101,18	95,18
$\bar{x}$	99,97	118,51		113,92	121,71		100,05	93,22
$\bar{x}$ %	100,00	73,40		100,00	88,76		100,00	106,06
s	35,367	30,985		31,111	32,659		14,544	23,101
$s_{\bar{x}}$	11,184	9,798		9,838	10,328		4,599	7,305
t	1,2467			0,5461			0,7917	
p	0,2			0,6			0,4	

2.21o5) Prothrombin-Bestimmung:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	23,17	34,oo	WFi	37,75	38,75	JHe	26,25	28,5o
PMü	35,66	42,66	PGr	2o,75	2o,25	HWü	22,5o	3o,oo
HBi	24,5o	34,33	HBi	33,oo	35,75	EKä	29,oo	31,oo
EAc	35,33	32,17	WSc	32,5o	33,75	WKa	29,75	3o,25
Eke	3o,69	35,66	JHa	34,oo	35,75	HBa	28,25	32,oo
KWe	36,17	35,33	OBe	34,oo	36,25	PIm	3o,25	3o,75
JWü	32,33	37,33	HVo	33,75	36,25	ORu	3o,oo	3o,86
PGe	32,5o	39,83	PSc	32,oo	32,75	WWe	27,75	29,75
JKa	3o,67	33,5o	GLe	33,25	33,25	WSc	32,83	34,oo
KTh	31,75	34,oo	FSc	32,75	34,25	HSa	31,25	31,5o
$\bar{x}$	31,28	35,88		32,36	33,7o		28,78	3o,81
$\bar{x}$ %	1oo,oo	83,37		1oo,oo	96,15		1oo,oo	92,18
s	4,4o66	3,2132		4,3799	5,o467		2,8736	1,485o
$s_{\bar{x}}$	1,3935	1,o161		1,385o	1,5959		o,9o87	o,4696
t	2,6696			o,627o			1,9827	
p	o,o2^{x}			o,5			o,1	

2.2106) Faktor V-Bestimmung:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	64,00	60,50	WFi	35,50	40,25	JHe	38,30	35,17
PMü	39,66	44,25	PGr	39,00	37,50	HWü	37,33	32,50
HBi	49,66	47,00	HBi	36,75	39,00	EKä	29,00	31,50
EAc	43,83	45,50	WSc	39,25	36,50	WKa	27,66	29,00
ERe	41,00	42,25	JHa	38,00	42,00	HBa	31,00	32,25
KWe	43,33	44,75	OBe	38,00	38,00	PIm	30,25	31,25
JWü	42,00	42,17	HVo	38,25	38,50	ORu	33,25	35,50
PGe	36,17	41,00	PSc	40,00	38,75	WWe	39,50	39,00
JKa	38,33	37,11	GLe	36,00	35,83	WSc	32,00	29,83
KTh	45,83	46,00	FSc	36,50	36,50	HSa	31,83	32,18
$\bar{x}$	44,38	45,50		37,73	38,28		33,01	32,82
$\bar{x}$ %	100,00	97,82		100,00	98,38		100,00	100,05
s	7,8860	6,1456		1,4881	1,8717		4,0496	2,9715
$s_{\bar{x}}$	2,4938	1,9434		0,4705	0,5918		1,2806	0,9396
t	0,2125			0,7380			0,1221	
p	0,8			0,5			0,9	

2.2107) Faktor VII-Bestimmung:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	22,83	36,33	WFi	37,25	36,25	JHe	29,5o	37,25
PMü	39,5o	46,5o	PGr	37,oo	36,5o	HWü	26,5o	31,67
HBi	27,17	36,66	HBi	36,25	41,25	EKä	33,oo	36,33
EAc	38,83	39,17	WSc	34,oo	34,oo	WKa	31,16	32,83
ERe	35,5o	37,oo	JHa	35,33	36,5o	HBa	33,16	36,5o
KWe	4o,5o	36,5o	OBe	36,18	36,5o	PIm	31,5o	34,5o
JWü	37,oo	39,33	HVo	34,33	36,83	ORu	39,66	4o,oo
PGe	34,67	42,5o	PSc	34,83	35,75	WWe	37,83	39,25
JKa	37,17	37,83	GLe	33,83	34,16	WSc	37,83	38,25
KTh	36,5o	43,25	FSc	32,83	36,oo	HSa	35,33	35,83
$\bar{x}$	34,97	39,5o		35,18	36,37		33,55	36,24
$\bar{x}$ %	1oo,oo	84,39		1oo,oo	96,65		1oo,oo	91,21
s	5,6361	3,4697		1,4661	1,9751		4,1313	2,6675
$s_{\bar{x}}$	1,7823	1,o972		o,4636	o,6245		1,3o64	o,8435
t	2,1692			1,5314			1,7324	
p	o,o5^{x}			o,2			o,1	

2.2108) Faktor VIII-Bestimmung:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	16,00	16,00	WFi	14,00	16,00	JHe	17,00	14,50
PMü	13,50	25,50	PGr	18,50	13,00	HWü	14,00	14,50
HBi	14,00	15,00	HBi	14,00	12,50	EKä	12,50	13,00
EAc	13,50	14,50	WSc	14,50	15,00	WKa	13,50	13,00
ERe	13,00	14,50	JHa	13,50	12,50	HBa	14,50	12,50
KWe	13,00	24,00	OBe	12,00	13,50	PIm	13,50	13,50
JWü	14,00	15,50	HVo	12,50	12,50	ORu	12,00	13,00
PGe	12,00	12,50	PSc	11,50	17,50	WWe	14,00	15,00
JKa	11,50	15,00	GLe	12,00	16,50	WSc	14,00	14,50
KTh	14,50	17,50	FSc	14,00	13,50	HSa	15,00	15,00
$\bar{x}$	13,50	17,00		13,65	14,25		14,00	13,85
$\bar{x}$ %	100,00	73,45		100,00	93,16		100,00	100,56
s	1,2692	4,2882		2,0006	1,8596		1,3743	0,9442
$s_{\bar{x}}$	0,4013	1,3560		0,6326	0,5880		0,4346	0,2985
t	2,4750			0,6947			0,2845	
p	0,025^{x}			0,5			0,8	

2.2109) Faktor IX-Bestimmung:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	13,50	13,00	wFi	12,00	16,50	JHe	15,00	15,00
PMü	15,50	15,00	PGr	15,00	14,50	HWü	13,00	12,50
HBi	17,75	16,00	HBi	15,00	14,00	EKä	14,00	17,00
EAc	21,00	17,50	WSc	16,00	15,00	WKa	15,50	13,50
ERe	14,25	12,00	JHa	13,50	13,50	HBa	15,50	15,00
KWe	13,00	12,50	OBe	14,00	12,00	PIm	14,50	15,00
JWü	13,00	14,00	HVo	10,50	12,50	OKu	13,50	14,00
PGe	12,50	12,00	PSc	15,00	15,50	WWe	14,50	14,00
JKa	12,00	12,50	GLe	15,50	13,00	WSc	14,50	15,00
KTh	15,50	19,50	FSc	15,00	12,00	HSa	14,50	15,50
$\bar{x}$	14,80	14,40		14,15	13,85		14,45	14,65
$\bar{x}$ %	100,00	101,95		100,00	100,68		100,00	98,46
s	2,7833	2,5690		1,7167	1,5284		0,7975	1,2258
$s_{\bar{x}}$	0,8801	0,8124		0,5428	0,4833		0,2521	0,3876
t	0,3339			0,4128			0,4326	
p	0,7			0,7			0,7	

2.211o) Thrombokinase-Aktivität:

Pat	Macrodex^{R}		Pat	Haemaccel^{R}		Pat	Gelifundol^{R}	
HLa	17,5o	17,oo	WFi	16,oo	18,5o	JHe	16,5o	16,oo
PMü	13,8o	18,75	PGr	19,5o	16,5o	HWü	13,oo	13,5o
HBi	18,75	16,oo	HBi	12,5o	12,5o	EKä	13,oo	16,5o
EAc	17,oo	16,5o	WSc	16,oo	15,5o	WKa	14,5o	14,oo
ERe	15,12	17,oo	JHa	15,oo	14,5o	HBa	14,5o	14,oo
KWe	15,oo	14,5o	OBe	15,5o	14,oo	PIm	13,5o	14,oo
JWü	13,5o	19,75	HVo	14,oo	11,5o	ORu	13,5o	13,5o
PGe	11,oo	13,oo	PSc	16,5o	2o,oo	WWe	14,oo	14,5o
JKa	13,5o	14,5o	GLe	14,oo	13,5o	WSc	14,oo	14,5o
KTh	16,oo	21,5o	FSc	12,oo	12,5o	HSa	14,5o	15,5o
$\bar{x}$	15,12	16,85		15,1o	14,9o		14,1o	14,6o
$\bar{x}$ %	1oo,oo	88,28		1oo,oo	1o1,2o		1oo,oo	96,15
s	2,2883	2,59o5		2,1576	2,7467		1,o219	1,o488
$s_{\bar{x}}$	o,7237	o,8392		o,6823	o,8686		o,3231	o,3316
t	1,5855			o,181o			1,o799	
p	o,1			o,9			o,3	

2.2111) Blutvolumenergebnisse der Kontrollgruppe:

Pat	Alter	1.Vol.	2.Vol.	Diff.
GSt	59	4,83	4,73	-o,1o
PKe	67	5,13	5,35	+o,22
KWo	61	4,5o	5,18	+o,68
HSc	64	5,o3	4,98	-o,o5
KKi	58	5,47	5,25	-o,22
WEb	59	3,2o	3,45	+o,25
HEi	6o	4,68	4,62	-o,o6
GTi	63	4,3o	4,5o	+o,2o
IDi	73	4,73	4,75	+o,o2
GSc	51	4,25	4,33	+o,o8
$\bar{x}$	61,5	4,612	4,714	+o,1o2
s		o,6217	o,558o	o,254o
$s_{\bar{x}}$		o,1966	o,1757	o,o8o3

2.2112) Volumenergebnisse der Macrodexgruppe:

Pat	Alter	1.Vol.	2.Vol.	Diff.
HLa	58	5,33	5,6o	+o,27
PMü	79	3,85	3,45	-o,4o
HBi	57	3,95	4,6o	+o,65
EAc	62	4,57	5,17	+o,6o
ERe	8o	3,88	4,3o	+o,42
KWe	54	4,6o	4,75	+o,15
JWü	56	5,43	5,62	+o,19
PGe	71	4,78	4,95	+o,17
JKa	55	5,18	4,7o	-o,48
KTh	59	3,25	4,7o	+1,45
$\bar{x}$	63,1	4,482	4,784	+o,3o2
s		o,7286	o,6327	o,5477
$s_{\bar{x}}$		o,23o4	o,2ooo	o,1732

2.2113) Volumenergebnisse der Haemaccelgruppe:

Pat	Alter	1.Vol.	2.Vol.	Diff.
WFi	59	4,63	5,1o	+o,47
PGr	53	5,6o	5,93	+o,33
HBi	69	4,53	3,67	-o,86
WSc	57	3,77	3,63	-o,14
JHa	53	4,87	4,97	+o,1o
OBe	53	4,77	3,97	-o,8o
HVo	59	4,17	4,43	+o,26
PSc	56	6,4o	6,28	-o,12
GLe	68	5,17	4,65	-o,52
FSc	51	4,83	4,97	+o,14
$\bar{x}$	57,8	4,874	4,76o	-o,114
s		o,7339	o,8877	o,4691
$s_{\bar{x}}$		o,232o	o,28o7	o,1483

2.2114) Volumenergebnisse der Gelifundolgruppe:

Pat	Alter	1.Vol.	2.Vol.	Diff.
JHe	62	6,o3	5,48	-o,55
HWü	63	4,91	5,o8	+o,17
EKä	58	3,67	3,61	-o,o6
WKa	71	4,71	3,85	-o,86
HBa	59	4,93	3,75	-1,18
PIm	76	5,38	4,98	-o,4o
ORu	57	4,37	3,58	-o,79
WWe	59	4,36	3,97	-o,39
WSc	6o	4,93	4,56	-o,37
HSa	64	5,1o	5,28	+o,18
$\bar{x}$	62,9	4,839	4,414	-o,425
s		o,6353	o,743o	o,443o
$s_{\bar{x}}$		o,2oo9	o,2349	o,14o1

2.2115) Statistische Auswertung der Volumenergebnisse

Die Auswertung der Volumenbestimmungen erfolgte als Varianzanalyse. Zu diesem Zweck wurde bereits in der Versuchsplanung die Aufteilung in 3 Behandlungsgruppen und 1 unbehandelte Kontrollgruppe vorgesehen; die Zuteilung der Patienten zu den einzelnen Gruppen erfolgte rein zufällig. Bereits vor Versuchsbeginn wurde damit festgelegt, daß das Gesamtmaterial als "completely-randomized-design" varianzanalytisch untersucht, und ein linearer Vergleich nach dem Dunett-Test durchgeführt werden sollte (OSTLE).

Es folgt nun eine Zusammenstellung der Differenzwerte der einzelnen 4 Gruppen in Liter, sowie die Aufstellung der Rechenschritte und Zwischenergebnisse, die sich bei der Varianzanalyse ergeben.

m \ n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
I	o,1o −	o,22 +	o,68 +	o,o5 −	o,22 −	o,25 +	o,o6 −	o,2o +	o,o2 +	o,o8 +
II	o,27 +	o,4o −	o,65 +	o,6o +	o,42 +	o,15 +	o,19 +	o,17 +	o,48 −	1,45 +
III	o,47 +	o,33 +	o,86 −	o,14 −	o,1o +	o,8o −	o,26 +	o,12 −	o,52 −	o,14 +
IV	o,55 −	o,17 +	o,o6 −	o,86 −	1,18 −	o,4o −	o,79 −	o,39 −	o,37 −	o,18 +

$\sum i$	$\frac{(\sum i)^2}{n}$	$\sum i^2$
+ 1,02	0,10404	0,6846
+ 3,02	0,91204	3,6122
- 1,14	0,12996	2,1110
- 4,25	1,80625	3,5725
$\sum\sum i$	$\sum\frac{(\sum i)^2}{n}$	$\sum\sum i^2$
- 1,35	2,95229	9,9803

$\frac{(\sum\sum i)^2}{n \cdot m} = 0{,}045562$

i = Einzeldifferenz
n = Zahl der Einzeldiff.
m = Zahl der Gruppen
μ = Mittelwert
τ = Effekt zwischen den Gruppen
ε = Wert für Streuung der Einzelwerte im Gesamtkollektiv
SQ = Quadratsumme
FG = Freiheitsgrad
MQ = mittlere Quadratsumme

	SQ	FG	MQ = SQ:FG
μ	0,045562	1	0,045562
τ	2,906728	3	0,968909
ε	7,028010	36	0,195222

$SQ_\mu = \frac{(\sum\sum i)^2}{n \cdot m}$ $\qquad FG_\mu = 1$

$SQ_\tau = \sum\frac{(\sum i)^2}{n} - \frac{(\sum\sum i)^2}{n \cdot m}$ $\qquad FG_\tau = m - 1$

$SQ_\varepsilon = \sum\sum i^2 - \sum\frac{(\sum i)^2}{n}$ $\qquad FG_\varepsilon = m(n-1)$

Geprüft wird die Frage, ob zwischen den einzelnen Gruppen ein Unterschied besteht.

Nullhypothese H_o : $\quad \overset{2}{i} = 0$

Gegenhypothese H_1 : $\quad \overset{2}{i} \neq 0$

Prüfmaß ist der Ausdruck $\frac{MQ_\tau}{MQ_\varepsilon}$, der einer F-Verteilung folgt. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn das berechnete

$$F = m - 1,\ m(n-1),\ 1 - \alpha$$

Der berechnete F-Wert: $F = 4{,}963113$

Der entsprechende Testwert aus der Tabelle : $F_{3;36;0,99} = 4{,}31$

Somit muß die Nullhypothese abgelehnt und festgestellt werden, daß zwischen den 4 untersuchten Gruppen ein Unterschied im Volumenverhalten besteht.

Von Interesse ist nun die Frage, ob ein Unterschied im Volumenverhalten zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe und einer oder mehreren der behandelten Gruppen besteht. Diese Frage wird mit dem Dunett-Test nach folgender Formel geprüft:

$$t = \frac{\frac{\sum i(\text{Kontrolle})}{n} - \frac{\sum i(\text{Versuch})}{n}}{\sqrt{2 \cdot n \cdot MQ_\varepsilon}}$$

	$\sum i:n$	t
Macrodexgruppe	+ 0,302	0,101225
Haemaccelgruppe	- 0,114	0,109323
Gelifundolgruppe	- 0,425	0,266728
Kontrollgruppe	+ 0,102	

Die Nullhypothese H_o: $\frac{\sum i(\text{Kontrolle})}{n} - \frac{\sum i(\text{Versuch})}{n} = 0$ wird angenommen, falls der aus obiger Formel errechnete t-Wert kleiner ist als $t_{n;1-\alpha}$. $t_{10;0,95} = 2{,}228$. Alle nach der Dunett-Formel errechneten t-Werte sind kleiner als dieser Testwert. Somit ist die Nullhypothese angenommen, d.h. ein positiver Effekt der Behandlung ist bei keiner der Versuchsgruppen statistisch zu sichern. Dieses Ergebnis widerspricht nicht dem Ergebnis des F-Testes, der auf Volumenunterschiede zwischen den

einzelnen Gruppen hinweist. Nachdem jedoch entsprechend der Versuchsplanung mit den Ergebnissen bereits der F-Test und der Dunett-Test durchgeführt worden sind, verbieten sich weitere Teste (etwa Gelifundol^{R} gegen Macrodex^{R}, Haemaccel^{R} gegen Macrodex^{R}), die aber im Rahmen unserer Fragestellung ohne Bedeutung wären.

2.22) Graphische Darstellung

2.221) Gerinnungszeiten

In der graphischen Darstellung, die ebenfalls nach Untersuchungsmethoden geordnet ist, werden die Ergebnisse nicht in Zeiteinheiten, sondern in Prozentwerten angegeben. Dies erleichtert die Übersicht.

Das Mittel der Ausgangswerte ($\bar{x}$) wird gleich 1oo % Gerinnungsaktivität gesetzt und als waagerechte Linie in Höhe der 1oo %-Marke dargestellt. Eine Verlängerung der Gerinnungszeiten bedeutet eine Verminderung der Gerinnungsaktivität und somit ein Prozentwert unter 1oo %. Eine Verkürzung der Gerinnungszeiten entspricht einer vermehrten Gerinnungsaktivität und somit einem Wert über 1oo %.

Die Mittel der Endwerte in den Untersuchungsgruppen II, III und IV werden als Säulen dargestellt. Sie entsprechen von links nach rechts der Macrodexgruppe, der Haemaccel- und der Gelifundolgruppe. Bei statistisch signifikanten Werten sind die Säulen nur in Umrissen dargestellt.

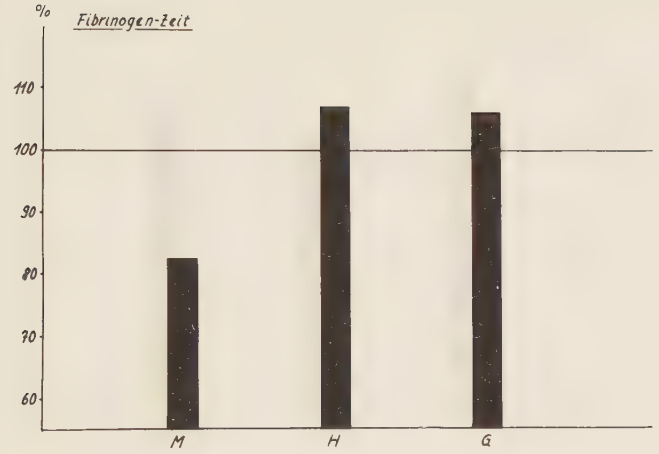

%
Fibrinogen-Zeit
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 4

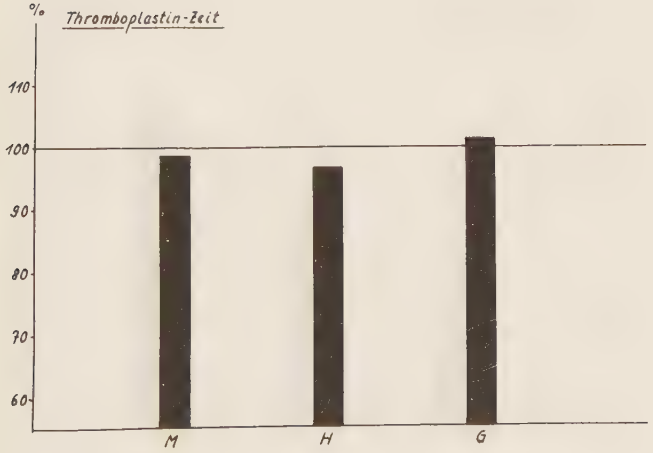

%
Thromboplastin-Zeit
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 5

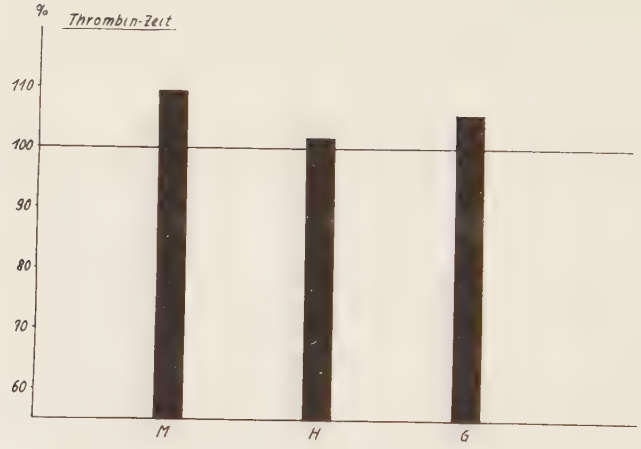

%
Thrombin-Zeit
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 6

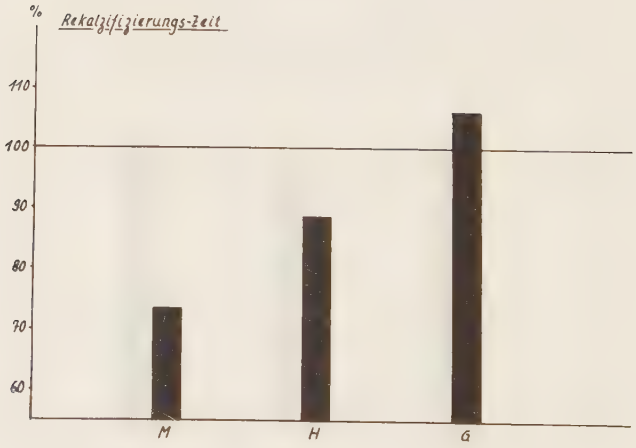

%
Rekalzifizierungs-Zeit
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 7

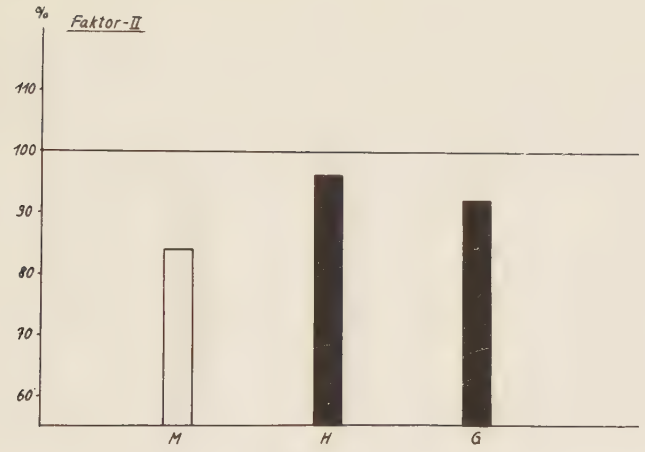


Abb. 8

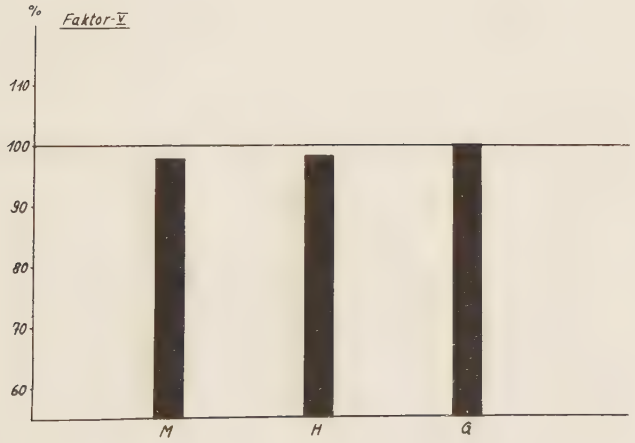


Abb. 9

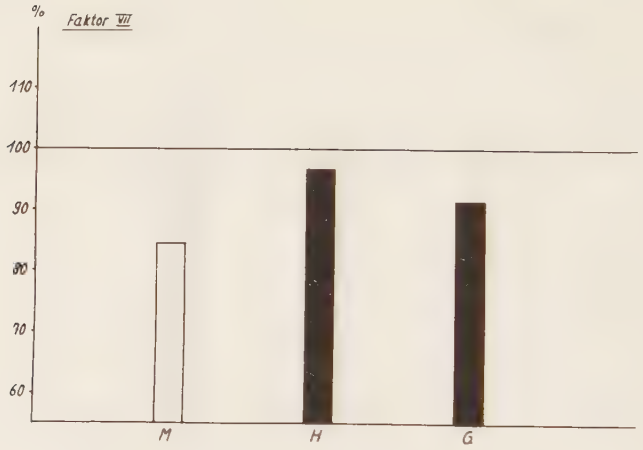

%
Faktor VII
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 1o

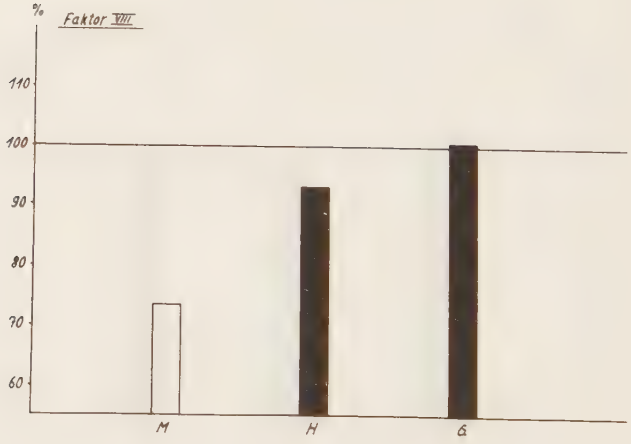

%
Faktor VIII
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 11

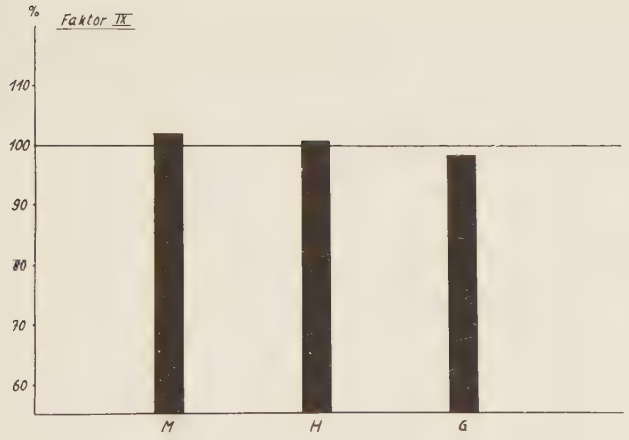

%
Faktor IX
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 12

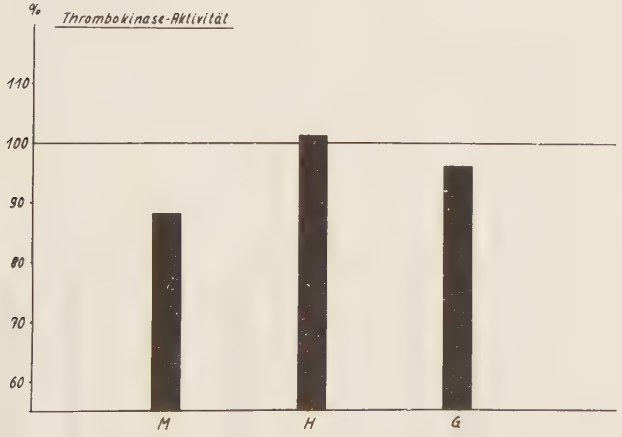

%
Thrombokinase-Aktivität
110
100
90
80
70
60
M
H
G

Abb. 13

2.222) Volumenbestimmungen

Die Abb. 14 zeigt die graphische Zusammenstellung der Volumenergebnisse aller 4 Gruppen. Die Geraden verbinden die einzelnen Mittelwerte untereinander. Gleichzeitig ist der Streuungsbereich von ± 2 s eingezeichnet.

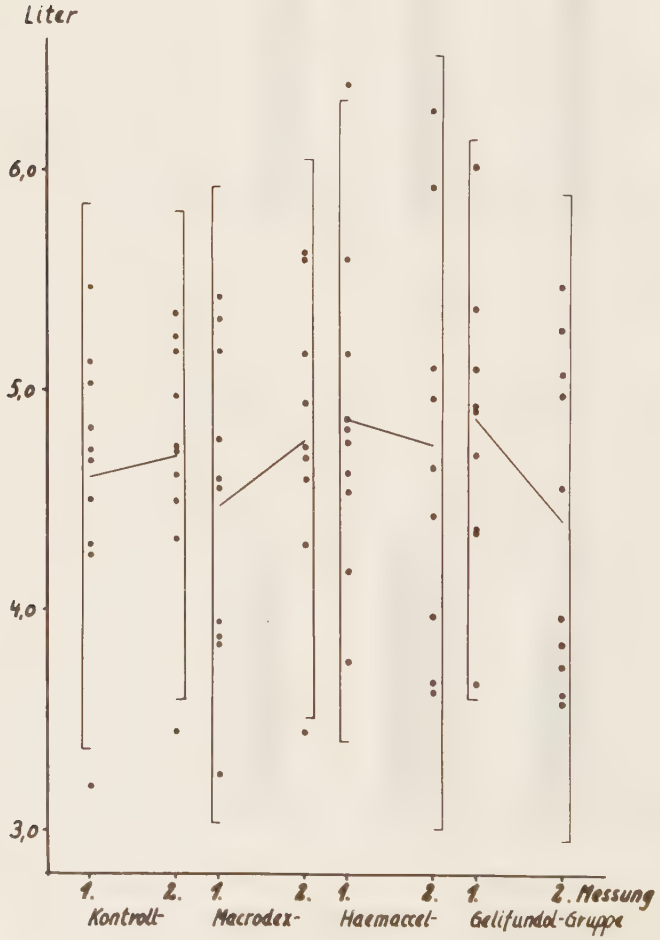


Abb. 14

2.23) Einzelauswertung

Unter gleichzeitiger graphischer Darstellung werden jetzt die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsgruppen kurz getrennt besprochen.
Die Gerinnungsaktivitäten werden wiederum in Prozent Gerinnungsaktivität bezogen auf den Ausgangswert von 1oo % dargestellt. Die statistisch signifikanten Werte sind wiederum nur in Umrissen dargestellt. Die graphische Wiedergabe der Volumenergebnisse erfolgt diesmal in Prozent vom Ausgangswert. Bei allen Werten handelt es sich um das Mittel von 1o Einzelmessungen.

2.231) Kontrollgruppe

Die hier durchgeführten Volumenmessungen ohne Gabe einer Blutersatzflüssigkeit dienten nur zur statistischen Auswertung der anderen 3 Untersuchungsgruppen.
Die Messungen am Op-Tage ergaben im Mittel eine Volumenzunahme um 2,21 %.(Abb. 18).

2.232) Macrodexgruppe

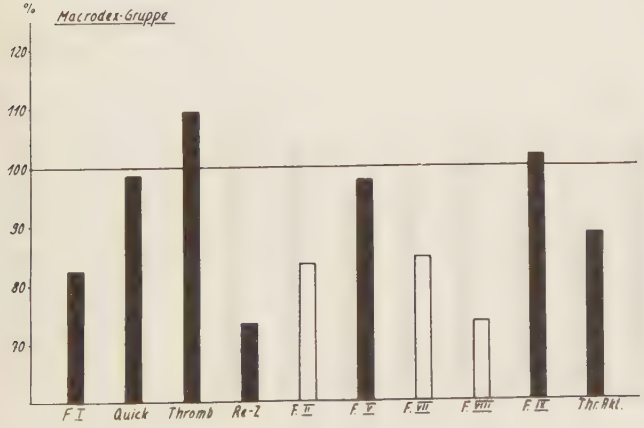


Abb. 15

Das Blutvolumen war am Operationstage nach Gabe von 2 x 1000 ml Macrodex^{R} in der in der Versuchsanordnung geschilderten Weise (je 1000 ml 2 und 1 Tag ante op.) ohne statistische Signifikanz um 6,74 % angestiegen.(Abb. 18).
Die Gerinnungsbestimmungen lassen einen statistisch signifikanten Abfall von Faktor II auf 83,37 %, Faktor VII auf 84,10 % und Faktor VIII auf 73,45 % erkennen. Weiterhin zeigt sich ein deutlicher Abfall des Fibrinogens auf 82,51 %, der sich jedoch statistisch nicht sichern läßt . Die starke Verminderung von Faktor VIII zeigt sich auch in der Verlangerung der Rekalzifizierungszeit, die einer Aktivitätsminderung der Gesamtgerinnung um 26,4 % entspricht. Dieser Abfall ist wegen der großen Streuung der Einzelwerte statistisch jedoch nicht signifikant. Quick, Thrombinzeit, Faktor V und IX zeigen nur geringgradige Veränderungen

2.233) Haemaccelgruppe

Das Blutvolumen war am Op-Tage um 2,34 % gefallen, statistisch jedoch nicht signifikant.(Abb. 18).

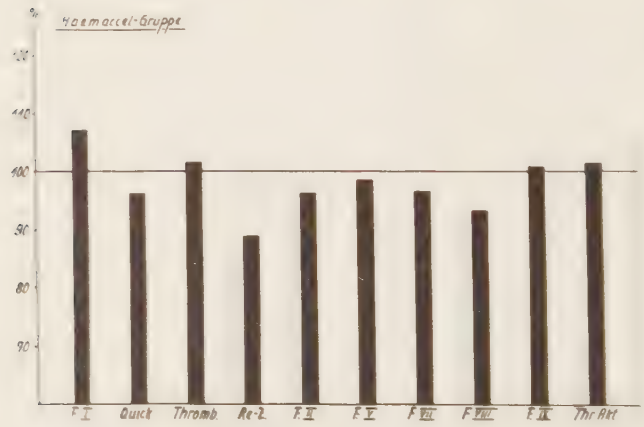


Abb. 16

Die Gerinnungszeiten bleiben nach Gabe von 2 x 1000 ml Haemaccel® weitgehend neutral. Das Fibrinogen zeigt eine leichte Zunahme um 7,09 %.

2.234) Gelifundolgruppe

Hier fiel das Blutvolumen ohne statistische Signifikanz um 8,78 % ab(Abb. 18).

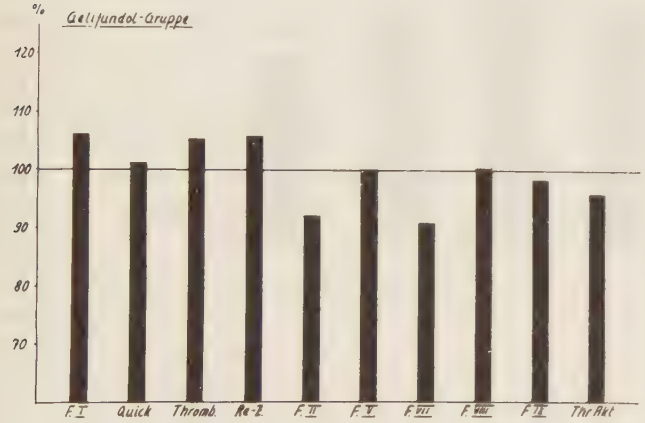


Abb. 17

In der Blutgerinnung läßt sich eher eine Erhöhung der Gerinnungsaktivität erkennen. So steigt der Fibrinogengehalt um 6,14 %, die Gesamtgerinnung zeigt in der Rekalzifizierungszeit einen Anstieg um 6,06 %. Beide Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant. Das gleiche trifft für die geringfügige Abnahme von Faktor II um 7,82 % und Faktor VII um 8,80 % zu.

Hier die graphische Darstellung der Blutvolumenergebnisse:

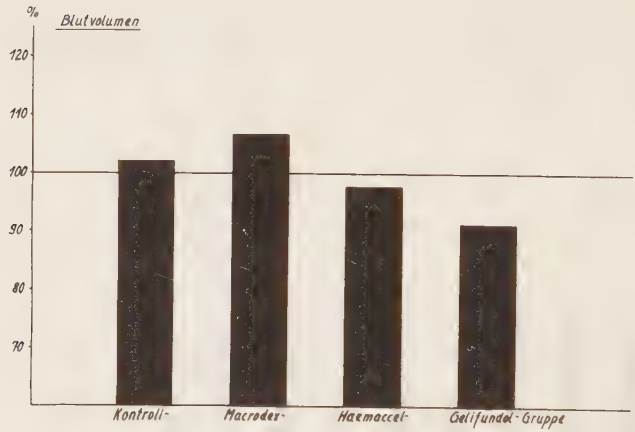


Abb. 18

3) Diskussion

Unsere Untersuchungen zielten darauf ab, festzustellen, ob durch Gabe von je 1ooo ml einer Blutersatzflüssigkeit 48 und 24 Stunden praeoperativ zum vorgesehenen Operationszeitpunkt eine Volumenerhöhung zu erreichen ist, und wie sich die nach diesem Schema gegebenen Plasmasubstitute auf die Blutgerinnung zum Operationszeitpunkt auswirken. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurden bei uns die Plasmasubstitute Macrodex^{R}, Haemaccel^{R} und Gelifundol^{R} somit in ihrer Auswirkung nach mehrmaliger Anwendung getestet.

Wie aus früherer Literatur (AHNEFELD 5, GRUBER 36, GRÜNING, LUTZ 68, SCHWARTZKOPF 88) bekannt ist, ist das Dextran in seiner Volumenwirksamkeit den Gelatinelösungen überlegen. AHNEFELD (5) führte nach Entnahme von 4oo ml Blut und sofortiger Infusion von 5oo ml eines Plasmaexpanders oder Vollblut an gesunden Blutspendern Volumenmessungen durch und fand 15 Minuten nach Infusionsende bei Haemaccel^{R} noch ein Volumendefizit von 241 ml, bei Vollblut von 4o ml, bei Macrodex^{R} dagegen einen Volumenüberschuß von 39 ml. 9o Minuten nach Infusionsende sahen die Ergebnisse so aus: - 3o ml bei Macrodex^{R}, - 38 ml bei Vollblut und - 281 ml bei Haemaccel^{R}. Man erkennt deutlich die Ebenbürtigkeit des Dextrans mit Vollblut in Bezug auf den Auffülleffekt. Etwa gleiche Ergebnisse zeigen auch die Versuche von GRUBER (36), der unter gleichen Versuchsbedingungen 2,5 Stunden nach Infusionsende Volumenmessungen durchführte. Hier war das Blutvolumen nach Macrodexgabe um 1o5 % der infundierten Menge von 5oo ml erhöht, nach Haemaccel^{R} jedoch nur um 49 %, d.h. nur etwa die Hälfte der infundierten Gelatinelösung war zu diesem Zeitpunkt noch im strömenden Blut nachweisbar. Noch höher ist der Volumeneffekt des Macrodex^{R}, wenn es ohne vorherigen Aderlass infundiert wird. SCHWARTZKOPF (86) fand nach Infusion von 5oo ml Macrodex^{R} eine Gesamtvolumenerhöhung um 97o ml. Es kommt also

zu einem erheblichen Flüssigkeitseinstrom aus dem Extravasalraum. Diese große intravasale Volumenauffüllung, die längere Zeit bestehen bleibt, fand auch GRÜNING. Er warnt deshalb bei der Anwendung von Macrodex^{R} vor einer Überdosierung. Die relativ starke und lang anhaltende Volumenexpansion kann für ein leistungsschwaches Herz eine erhebliche Überbelastung bedeuten und rasch zu einem cardialen Versagen führen (GRÜNING, ALBERT).

Der Unterschied zwischen Dextran und Gelatine in ihrer Volumenwirksamkeit wird jedoch wesentlich geringer, wenn man nicht die Größe des Auffülleffektes, sondern das Gesamtvolumen selbst betrachtet. Nimmt man hierzu z.B. die Versuche von GRUBER (36), der einen Auffülleffekt des Haemaccel^{R}s von nur 49 % fand, so beträgt bei einem Normalvolumen von 5 l der Vorsprung des Macrodex^{R} vor dem Haemaccel^{R} nur noch 5 % (LUNDSGAARD-HANSEN 66). So fand LUNDSGAARD-HANSEN, der in Tierversuchen mit einem standardisierten, jedoch nicht irreversiblen Schockmodell arbeitete, keinen Unterschied in der therapeutischen Wirkung (Überlebensrate nach 24 Stunden) zwischen Macrodex^{R}, Haemaccel^{R} und Gelifundol^{R}.

Unsere eigenen Volumenbestimmungen, die etwa 18 Stunden nach der letzten Gabe von Plasmasubstituten durchgeführt wurden, stimmen mit den bisher bekannten Ergebnissen überein. Die Kontrollgruppe zeigte keine nennenswerte Änderung (Erstbestimmung 4,612 l, Zweitbestimmung 4,714 l). In der Macrodexgruppe findet sich ein Volumenanstieg von 4,482 l auf 4,784 l, dies entspricht einer Zunahme von 6,74 % des Ausgangswertes. Die Einzelbetrachtung der Ergebnisse zeigt jedoch, daß dieser Anstieg im wesentlichen vom Volumenverhalten eines Patienten (KTh) bestimmt wird, bei dem es zu einem Volumenanstieg von 44,6 % gekommen war. In den beiden Gelatinegruppen dagegen lag das Blutvolumen am Operationstage unter dem Ausgangswert. Nach Haemaccel^{R} sank das Gesamtvolumen um 2,54 %, nach Geli-

fundol^{R} um 8,78 %. Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse (s.S. 4o) zeigt, daß zwar ein deutlicher Unterschied im Volumenverhalten aller Gruppen untereinander besteht, daß aber keine Behandlungsgruppe einen statistisch zu sichernden Vorteil oder Nachteil gegenüber der Kontrollgruppe bietet, bei der zwischen Erst- und Zweitbestimmung keine Plasmasubstitute gegeben wurden. Die Zweitbestimmung ist etwa 18 Std. nach der letzten Gabe eines Plasmasubstitutes erfolgt. Während bei der Macrodexgruppe das Volumen immerhin noch um 6,74% ansteigt, sodaß ein gewisser Effekt, wenn nicht statistisch gegenüber der Kontrollgruppe zu sichern, so doch wenigstens zu vermuten ist, zeigt die Gabe der Gelatinepraeparate in der angegebenen Weise mit Sicherheit keinen Volumeneffekt mehr. 18 Stunden nach Gabe von 1ooo ml einer Gelatinelösung ist also ein positiver Volumeneffekt mit Sicherheit nicht mehr zu erwarten.
Dieses Ergebnis bei den beiden Gelatinegruppen läßt sich wohl durch die gesteigerte Diurese nach Gelatineinfusionen erklären (GRUBER 37, HALLWACHS). HALLWACHS fand nach Macrodex^{R} eine Abnahme der Diurese um 7 %, nach Haemaccel^{R} aber eine Zunahme um 5 %. Im Beobachtungszeitraum war bei Untersuchungen von GRUBER (37) die Urinausscheidung nach Gabe von 5oo ml Haemaccel^{R} mit 431 ml um etwa 7o % höher als nach Gabe einer gleichen Menge Macrodex^{R}, hier nämlich nur 252 ml.

Bezüglich der Volumenwirkung ist bei unserer Versuchsanordnung ein Effekt des Dextrans gegenüber einer Kontrollgruppe statistisch nicht zu sichern. Aber noch 18 Stunden nach Infusionsende finden sich nach Macrodexgabe signifikante Verminderungen in der Blutgerinnung, so ein Abfall der Faktoren II, VII und VIII.

Negative Auswirkungen der Dextrane auf die Haemostase sind schon früher beschrieben worden. 1951 fand LAURELL beim Macrodex^{R} eine Verlängerung der Thromboplastinzeit und eine Ver-

kürzung der Plasmathrombinzeit. Spätere Untersuchungen von JACOBÄUS zeigen ebenfalls einen gerinnungshemmenden Einfluß der Dextrane vorwiegend auf die Prothrombinasebildung, die eine verminderte Thrombinbildung zur Folge hat. Zudem beschleunigt Dextran noch die Inaktivierung des gebildeten Thrombins (JACOBÄUS). Auch er fand eine Verkürzung der Plasmathrombinzeit. SEEGERS beschrieb 1955 ebenfalls eine Hemmung der Prothrombinaktivität durch Dextran. Nach WILSSON, BIKEN und ROBERTSON nehmen die Gerinnungsveränderungen mit steigendem Molekulargewicht zu. Bei Hunden bewirkten Dextrangaben in Dosen von 1,5 g/kg Körpergewicht bei einem Molekulargewicht von 60 000 nur unwesentliche Gerinnungsveränderungen. Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht von 75 000 dagegen führte in Gaben von 1,5 g/kg Körpergewicht zu einem Abfall des Faktors VIII um 40 %. Die Faktoren I, II, V und VII sanken um 10 %. In Dosen von 2 g/kg Körpergewicht sanken diese Faktoren bereits um 40 - 50 % (WILSSON). ROBERTSON bestätigte diese Ergebnisse auch beim Menschen und folgerte daraus, daß Macrodex^{R} in Dosen bis zu 1,5 g/kg Körpergewicht Patienten mit normaler Blutgerinnung zwar ohne größeres Risiko verabreicht werden kann; ist jedoch die Aktivität eines oder mehrerer Faktoren herabgesetzt, so kann eine zusätzliche Macrodexgabe eine Blutung auslösen oder eine bereits bestehende noch verstärken. Auch MÜLLER, der umfassende Gerinnungsuntersuchungen nach Gabe von Blutersatzflüssigkeiten in vivo und in vitro durchgeführt hat, fordert 1000 ml einer 6 %-igen Dextranlösung als oberste Grenze bei Patienten ohne Gerinnungsstörungen. PFEIFER (78), der ähnliche Untersuchungen bei gesunden Wöchnerinnen durchführte, hält die Anwendung von Dextranpräparaten wegen der Gefahr intravasaler Fibrinogenpraezipitationen, die er in einem Abfall von Fibrinogen nachweisen konnte, für bedenklich. Auch wir fanden in unserer Macrodexgruppe einen erheblichen Fibrinogenabfall von 17,5 %. Bei einzelnen Patienten (PMü, HLa) sank das Fibrinogen sogar auf

22 % und 66 % ab.

Bei den Gelatinepraeparaten konnten wir keine wesentlichen Gerinnungsveränderungen feststellen und stimmen damit mit anderen Untersuchungsergebnissen überein, in denen niemals Veränderungen der Blutgerinnung nach Gelatineinfusionen, auch nicht direkt im Anschluß daran, festgestellt wurden (BRINKMANN, FROESCHLIN, HAVERS 44, KILLIAN, MÜLLER). Lediglich EUFINGER findet eine Aktivitätsabnahme in den Faktoren I, II, VII, VIII und IX. Dabei ist aber zu bemerken, daß diese 1ooo ml innerhalb einer Stunde infundiert wurden. Diese rasche Infusion führt aber zu einer Gesamtumstellung des Kreislaufs im Sinne einer Hyperzirkulation (LASCH). LASCH und Mit. konnten für diesen Zustand eine Abnahme des Gerinnungspotentials nachweisen. Er fand bei erzeugter Hyperzirkulation eine deutliche Verlängerung der Rekalzifizierungszeit sowie einen Abfall der Faktoren II, V, VII, VIII und IX um durchschnittlich 1o - 25 %. Somit dürften die von EUFINGER gefundenen Veränderungen als Folgen der Kreislaufumstellung anzusehen sein.

Sowohl BENNETT als auch PFEIFER (77) konnten beim Macrodex^{R} nachweisen, daß es außer einer Verminderung verschiedener Gerinnungsfaktoren auch zu Störungen der Plättchenfunktion kommen kann. BENNETT fand eine deutliche Verminderung der Plättchenadhaesivität, PFEIFER (77) trotz numerischer Stabilität eine signifikante Minderung der Plättchenqualität. Dieser Einfluß des Dextrans auf die Thrombozytenfunktionen bleibt in unserer Arbeit unberücksichtigt.

Die Dextranpraeparate haben nicht nur einen Einfluß auf die Blutgerinnung. Viele andere Nebenwirkungen des Dextrans sind beschrieben worden. So können sie im RES gespeichert werden, verursachen allergische Reaktionen, können die Blutgruppendiagnostik stören und wirken hemmend auf die Diurese (EUFINGER, MOELLER, REISSIGL , SCHERER). EGER untersuchte genauestens die Allgemeinreaktionen des Organismus auf Infusionen

von Plasmaexpandern auf Dextran- und Gelatinebasis. So fand er bei seinen Versuchen an Ratten bei einer Dosis von 4 ml/ 1oo g Körpergewicht erhebliche Resistenzminderungen nach Macrodex^{R}, eine Steigerung jedoch nach Haemaccel^{R}. Gleichfalls konnte er ein Leber- und Nierenoedem nachweisen, welches nach Macrodex^{R} am stärksten, nach Haemaccel^{R} am geringsten ausgeprägt war. Nach Blutentnahme von 3,5 ml/1oo g Körpergewicht und sofortigem Ersatz durch Plasmaexpander kommt es über die Oedembildung hinaus beim Macrodex^{R} noch zu degenerativen Vorgängen an der Leberzelle.

Im Gegensatz zum Macrodex konnten Nebenwirkungen von Haemaccel^{R} und Gelifundol^{R} bisher nicht nachgewiesen werden (BRINKMANN, EBERLEIN, HARRFELDT, HAVERS 44, JANZARIK, LUTZ, MOELLER, REISSIGL, SCHERER, SCHWICK 9o).

Wie aus den vorgelegten Ergebnissen zu erkennen ist, ist der Effekt der praeoperativen Gabe von Blutersatzflüssigkeiten 48 und 24 Stunden vor dem vorgesehenen Operationszeitpunkt auf das Blutvolumen beim Macrodex^{R} sehr gering, bei den Gelatinepraeparaten gleich Null. Da die KIRCHNER'sche Forderung nach einer praeoperativen Volumenanhebung um 2o % auf diese Weise nicht erfüllt wird, scheint es fraglich, ob diese praeoperative Volumensubstitution gerechtfertigt ist. Diese Forderung wird sicher durch eine geringere Volumengabe unmittelbar vor der Operation wesentlich besser erfüllt. Dank ihrer besseren Volumenwirkung bieten sich dazu eigentlich die Dextrane an. Es ist jedoch zu bedenken, daß 1ooo ml einer 6 %-igen Dextranlösung vom Typ Macrodex^{R} eine absolute Grenze darstellen. Darüber hinaus sind schwerwiegende Veränderungen des Gerinnungssystems zu erwarten (MÜLLER). Außerdem ist zu bedenken, daß bei einer eventuell notwendigen Schnellinfusion die Gerinnungsveränderungen durch Dextran infolge höherer Blutkonzentration viel schwerwiegender sind. Patienten, bei

denen der klinische Befund oder die Anamnese auf eine stärkere Blutungsneigung oder eine haemorrhagische Diathese hinweisen, die sich allerdings auch erst intraoperativ zu erkennen geben mag, sollte keinesfalls Dextran, sondern nur Haemaccel^{R} oder Gelifundol^{R} gegeben werden, wenn die Gefahr einer stärkeren intra- oder postoperativen Blutung vermieden werden soll.

Im Gegensatz zum Macrodex^{R} können die Gefahren einer Übertransfusion, des Nierenschadens und der Haemostasedefekte mit der Gelatine vernachlässigt werden (LUNDSGAARD-HANSEN 66).

3) ZUSAMMENFASSUNG

Die Blutersatzflüssigkeiten macrodex^{R}, Haemaccel^{R} und Gelifundol^{R} wurden in ihrer Volumenwirkung und ihrer Auswirkung auf die Haemostase nach mehrmaliger Anwendung an je 1o Patienten verschiedener chirurgischer Grundleiden getestet. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe von 1o Patienten gebildet, die nicht mit Plasmasubstituten behandelt wurden. Jeweils 48 und 24 Stunden vor dem vorgesehenen Operationszeitpunkt wurden 1ooo ml einer Blutersatzflüssigkeit infundiert.

Bei allen vier Gruppen wurde 48 Stunden vor der Operation und unmittelbar praeoperativ das Blutvolumen gemessen. Bei den drei Behandlungsgruppen wurde zum gleichen Zeitpunkt auch die Blutgerinnung untersucht.

Bezüglich des Blutvolumens kam es in keiner Gruppe zu einem signifikanten Effekt im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

In der Macrodexgruppe war jedoch noch 18 Stunden nach der letzten Infusion ein signifikanter Abfall der Gerinnungsfaktoren II, VII und VIII feststellbar.

Haemaccel^{R} und Gelifundol^{R} hatten keinen Einfluß auf die Blutgerinnung.

Die Anwendung der verschiedenen Plasmasubstitute in der praeoperativen Vorbereitung von Patienten, die älter als 5o Jahre sind, wird anhand der Volumen- und Gerinnungsergebnisse diskutiert.

4) LITERATURVERZEICHNIS:

1) AHNEFELD, F.W. und M. ALLGÖWER:
Der Schock, Entstehung, Verlauf und Therapie
Dtsch. med. Wschr. 87, 425-431 (1962)

2) AHNEFELD, F.W., R. FREY, M. HALMAGYI:
Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion u. Infusion von Blutersatzmitteln
Bibl. Haemat. 16, 223-236 (1963)

3) Ahnefeld, F.W.:
Ergebnisse der Blutvolumenbestimmung mit dem Volemetron
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 114-117 (1964)

4) AHNEFELD, F.W., R. FREY und M. HALMAGYI:
Erkennung, Verhütung und Behandlung des Schocks in den operativen Fächern
Internist 3, 543-549, (1962)

5) AHNEFELD, F.W., M. HALMAGYI, K. ÜBERLA:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel
Anaesthesist 14, 137-143 (1965)

6) AHNEFELD, F.W.:
Volumenwirkung und Verweildauer verschiedener Infusionslösungen
in: JUST, O.H., H. LUTZ: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks, Thiemeverlage (1966)

7) ALBERT, S.N.:
Blood volume
Anaesthesiology 24, 231 - 243 (1963)

8) ALLGÖWER, M., E. STUDER:
Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit Jod^{131} in der Klinik
Dtsch. Zschr. Chir. 301, 122-128 (1962)

9) BARK, J.:
Das Verhalten verschiedener Labortests zur Beurteilung der Verträglichkeit eines Plasmaexpanders
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 106-114 (1964)

10) BARON, H. und F.H. KOSS:
Kritik chirurgischer Kreislaufbehandlung
Dtsch. Zschr. Chir. 275, 360-370 (1953)

11) BAUMGARTL, F., ERPINGER:
Prüfung von Blutersatzmitteln und die physiologische Regeneration
Dtsch. med. Wschr. 83, 2045-2050 (1958)

12) BAUMGARTL, F., H. ZINTZEN und F. ZUREDA:
Untersuchungen über Blutersatzmittel
Langenb. Arch. klin. Chir. 285, 353-396 (1957)

13) BENNETT, P.N., D.P. DHALL:
Effects Of Dextran Infusion On The Adhesiveness Of Human Blood-Platelets
The Lancet 1966/II, 1001-1003 (1966)

14) BERGENTZ, S.E., O. EIKEN, J.M. NILSSON:
The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 6, 15 (1961)

15) BERGENTZ, S.E.:
Pathophysiologie der Mikrozirkulation
in: JUST, O.H., H. LUTZ: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks, Thiemeverlag 68-71 (1966)

16) BÖHMERT, F., J. MÜNCHEN:
Schockbekämpfung mit einem neuen Plasmaexpander
Chirurg 34, 228-232 (1963)

17) BRINKMANN, E.R., A. KELLERSMANN:
Der Schock und seine Behandlung mit dem Plasmaexpander Haemaccel^{R}
Med. Klin. 58, 1074-1077 (1963)

18) DAIKOS, G.K., D.A. KONTRAS:
Radiochrom zur Bestimmung der Blutvolumenveränderungen
Schweiz. Med. Wschr. 42, 1108 (1959)

19) DEUTSCH, E.:
Haemorrhagische Diathesen
in: GROSS, R. und D. JAHN: Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer-Verlag Stuttgart 215-241 (1966)

20) DUESBERG, R., E.F. GERSMEYER:
Fortschritte in der Erkennung und Therapie des Kreislaufkollapses
Langenb. Arch. Klin. Chir. 293, 373-395 (1960)

21) EBERLEIN, H.J., H. DOBBERSTEIN:
Kreislaufmessungen an Blutspendern bei rascher Infusion eines neuen Plasmaexpanders
Arzneimittel-Forsch. 12, 494-497 (1962)

22) EGER, W.:
Allgemeinreaktionen des Organismus und Organveränderungen durch die Plasmaexpander Periston, Macrodex, Haemaccel, Physiogel u. Plasmagel
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 117-132 (1964)

23) EGLI, H.:
Zur Physiologie der Blutgerinnung
Dtsch. med. Wschr. 84, 2290-2294 (1959)

24) EICHHOLTZ, F., Y. HAGIHARA:
Nebenwirkungen der Kolloidalen Blutersatzmittel
Hippokrates 32, 248-255 (1961)

25) EICHLER, O., J. APPEL, F. SEBENING:
Versuche über Dextraninfusionen und ihre physiologischen Folgeerscheinungen
Klin. Wschr. 32, 127-130 (1954)

26) EUFINGER, H.:
Schock und Plasmaexpander
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 84-98 (1964)

27) FROESCHLIN, W.:
Schocktherapie mit Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander
Dtsch. med. Wschr. 87, 811-819 (1962)

28) GEIGY:
Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen 6. Auflage (1962)

29) GIEBEL, O.:
Zur Problematik der Blutvolumenbestimmung mit Hilfe von Radioisotopen
Anaesthesist 15, 173 (1966)

30) GIEBEL, O., K. HORATZ:
Blutvolumenbestimmung mit Hilfe radioaktiver Isotope
Bruns' Beitr. klin. Chir. 214-4, 491-502 (1967)

31) GIEBEL, O., K. HORATZ:
Therapeutische Ergebnisse bei der Verwendung von Gelatineplasmaersatzlösungen in der Anaesthesiologie, Chirurgie, Gynaekologie, Geburthilfe, Ophthalmologie und Neurochirurgie
(Vortrag) in: Sympos. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat., im Druck

32) GÖLTNER, E., H. ZITZMANN u. C. FUCHS:
Die Kreislauf-, Blut- und Diureseverhältnisse nach Dextraninfusionen
Med. Welt 12, 594-595, (1965)

33) GRAHAM-STEWART, C.W.:
A clinical survey of blood-transfusion
The Lancet 2o, 421-424 (196o)

34) GRAUL, E.H., H. HUNDSHAGEN, E. SCHAUMLÖFFEL:
Anwendungsbeispiele von Schnellmarkierungsverfahren mit der "Signette"
Atompraxis 1o, (1964)

35) GRAY, S.J., STERLING, K.:
The Tagging of Red Cells and Plasma Proteins with Radioaktive Chromium
J. Clin. Invest. 29, 16o4 (195o)

36) GRUBER, G.F., J. SIEGRIST:
Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe
Dtsch. Zschr. Chir. 3o1, 128-135 (1962)

37) GRUBER, G.F., E. ALLGÖWER:
Indikationen für Plasmaexpander
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 137-14o (1964)

38) GRUBER, G.F.:
Therapie der Mikrozirkulationsstörungen
in: JUST, O.H., H. LOTZ: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks, Thiemeverlag 91-94 (1966)

39) GRÜNING, W., H. ROTH:
Das Verhalten des Blutvolumens beim Menschen nach Infusionen von Blutersatzflüssigkeiten
Klin. Wschr. 32, 351-354 (1954)

4o) HÄSSIG:
Plasmaersatzpraeparate auf Gelatinebasis
(Vortrag) in: Sympos. über Plasmaersatzpraeparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat., im Druck

41) HALL, F.:
Zur Pharmakologie und Toxikologie körperfremder kolloidaler Blutersatzmittel
Bibl. Haemat. 12, 137-172 (1961)

42) HALLWACHS, O.:
Kolloidale Volumenersatzmittel in der Therapie der Nierenfunktionsstörungen
in: JUST, O.H., H. LOTZ: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks, Thiemeverlag 186-189 (1966)

43) HARTELT, E.P.:
Oxypoly-Gelatine, ein neuer Plasmaexpander, seine Eigenschaften
Med. Welt 23, 1297-1300 (1960)

44) HAVERS, L., J.v. BORGSTEDE u. E. BAUER:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander (Haemaccel)
Dtsch. med. Wschr. 87, 730-737 (1962)

45) HAVERS, L.:
Zur Beurteilung der Halbwertszeit von Plasmaexpandern
in: HOLATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 99-105 (1964)

46) HEIDLAND, A., L. LÜTSCH, K.W. SCHNEIDER, A.G. GATHOF:
Die Wirksamkeit verschiedener Plasmaexpander auf Nierenhämodynamik und Blutvolumen
Proc. 10th Congr. europ. Soc. Haemat., Strasbourg 1965 part II, 1530-1536 (1967)

47) HEIM, W., W. OSTEN:
Zur Klinik und Physiologie der Plasmaexpanderanwendung
Bibl. Haemat. 12, 173-194 (1961)

48) HENSCHEL, W.F.:
Die Bedeutung der Plasmaexpander für die moderne Narkose
Anaesthesist 8, 250-254 (1959)

49) HOFFMANN, V.:
Operationen bei Menschen in höherem Lebensalter
Münch. Med. Wschr. 97, 1081-1086 (1955)

50) HÜGIN, W.:
Plasmaexpander
Anaesthesist 8, 280-281 (1959)

51) HUMMEL, K., Th. HABE:
Theoretische Grundlagen der blutstillenden Wirkung von Kolloiden
Klin. Wschr. 30, 688-693 (1957)

52) HUNZINGER, W.A., H. WILLINGER u. A.L. MEYER:
Blutvolumetrie mit ^{131}J-Albumin nach Infusion von Plasmaersatzmitteln
Klin. Wschr. 32, 777 (1954)

53) JACOBAEUS, C.:
Studies on the effect of Dextran on the coagulation of blood
Acta med. Scand. 157, 322 (1957)

54) JANZARIK, H., S.O. TURKSON, H.G. LASCH:
Gelifundol zur Verhütung des haemorrhagischen Schocks am Kaninchen
Biotest-Mitteilungen 21, 738-741 (1964)

55) KILLIAN, H.:
Haemaccel, ein neuer Plasmaexpander, zugleich ein Beitrag zur Steuerung einer Infusion
Med. Klin. 58, 56o-566 (1963)

56) KIRCHNER, E.:
Die Bedeutung des Blutvolumens bei der Narkoseeinleitung
Anaesthesist 11, 132-134 (1962)

57) KIRCHNER, E.:
Halothan-Narkose: Blutvolumenveränderungen und Narkosetiefe
Anaesthesist 13, 3o4-3o6 (1964)

58) KIRCHNER, E.:
Klinische Untersuchungen zur Abwendung der Kreislaufüberfüllung bei der Schockbehandlung
Langenb. Arch. klin. Chir. 3o1, 14o-144 (1962)

59) KOEKENBERG, L.J.L.:
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against post-operative thrombo-embolism
Proc. Dijkzigt conf. on the prevention of thromboembolism in surgery 123-129 (1961)

6o) KUHN, W., H. GRAEFF:
Beeinflussung der Vorphase der Gerinnung durch Dextran 15o in vitro
Klin. Wschr. 43, 1281-1282 (1965)

61) KUNI, H., E.H. GRAUL, H. HUNDSHAGEN, E. SCHAUMLÖFFEL:
Eine Methode zur Schnellmarkierung der Erythrocyten mit ^{51}Cr
Atompraxis 9, 373 (1963)

62) LASCH, H.G., K. MECHELKE, E. NUSSER, H.H. SESSNER:
Über die Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Kreislauffunktion
Z. ges. exp. Med. 129, 484-495 (1958)

63) LAURELL, A.B.:
Influence of Dextran on the conversion of Fibrinogen to Fibrin
Scand. J. Clin. Labor Invest. 3, 262 (1951)

64) LUNDSGAARD-HANSEN, P., H. RIEDWYL, A. HÄSSIG:
Vergleich von Dextran und Gelatine als Plasmaersatzmittel
Anaesthesist 16, 2o6-215 (1967)

65) LUNDSGAARD-HANSEN, P.:
Therapeutische Wirkung von Gelatine- und Dextran-Plasmaersatzlösungen im experimentellen Schock (Vortrag) in: Sympos. über Plasmaersatzpraeparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat. im Druck

66) LOSKE, E.:
Blutgerinnungsveränderungen in vitro durch Infusionslösungen
Inaugural-Dissertation Marburg (1967)

67) LUTZ, H., D. JORDAN:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Eigenschaften von Gelifundol bei der Verwendung zur Kreislaufauffüllung nach haemorrhagischem Schock
Biotest-Mitteilungen 24, 81-88 (1967)

68) LUTZ, H.:
Volumenersatz
in: JUST, O.H., H. LUTZ: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks, Thiemeverlag 2o-25 (1966)

69) MARGGRAF, W.:
Ursachen unterschiedlicher Schocksituationen in der Unfallchirurgie und die zu ergreifenden Gegenmaßnahmen
Chirurg 35, 289-295 (1964)

7o) MERTZ, D.P.:
Zur Verträglichkeit und über den Mechanismus renaler Effekte von Plasmaexpandern
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springerverlag 143-147 (1964)

71) MOELLER, J., A. SYKUDES:
Verträglichkeit von Haemaccel unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion
Dtsch. med. Wschr. 87, 726-729 (1962)

72) MÜLLER, K.H.:
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Blutersatzflüssigkeiten in vivo und in vitro
(Vortrag) in: Sympos. über Plasmaersatzpraeparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat. im Druck

73) NILSSON, J.M., O. EIKEN:
Further studies on the effekt of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 11, 38-5o (1964)

74) OEFF, K.:
Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln
Anaesthesist 8, 49-55 (1959)

75) OSTEN, W.:
Die Behandlung des Schocks durch Plasmaexpander
Anaesthesist 8, 33-38 (1959)

76) OSLE:
Statistics in Research. Basic Concepts and techniques for research workers
The Iowa state university press. Ames Iowa USA 1966

77) PFEIFER, G.W.:
Beeinflussung der Plättchenfunktion und plasmatischer Gerinnungsfaktoren nach Schnellinfusion kolloidaler Volumenersatzstoffe
(Vortrag) in: Sympos. über Plasmaersatzpraeparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat. im Druck

78) PFEIFER, G.W.:
Blutersatz durch Plasmaexpander und die Reaktionen im Gerinnungssystem
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 26, 72o (1966)

79) PICKART, H.:
Über die Austauschvorgänge zwischen intra- und extravasalem Raum (Im Hinblick auf das Dextranverhalten als Beispiel für die Dynamik großmolekularer Stoffe)
Anaesthesist 8, 42-45 (1959)

8o) PRIBILLA, W., W. ERNST, W. ROTTGEN:
Haematologische Untersuchungen mit radioaktivem Chrom
Klin. Wschr. 37, 23-31 (1959)

81) REISSIGL, H.:
Schock und Plasmaersatzstoffe
Der Landarzt 43, 17o5-1717 (1967)

82) ROBERTSON, B.:
Dextran und Gerinnungsmechanismus
in: JUST, O.H., H. LÜTZ: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks, Thiemeverlag 1o6-114 (1966)

83) SCHEGA, H.W.:
Überblick über die Grundlagen der modernen Infusionstherapie
Anaesthesist 4, 53-59 (1955)

84) SCHERER, F., K.H. WÜNSCH:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Plasmaexpander
Chirurg 34, 356-361 (1963)

85) SCHMIDT-THOMÉ, J., A. MAGER, H.H. SCHÖNE:
Zur Chemie von Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander
Arzneimittelforschung 12, 378-38o (1962)

86) SCHWARTZKOPF, W., H. RENSCH:
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von physiologischer Kochsalzlösung und Dextran auf das Verhalten des Plasmavolumens
Chirurg 32, 293-298 (1961)

87) SCHWARTZKOPF, W., E. WEISMANN:
Zum Verhalten von Dextran (Macrodex) im Organismus
Anaesthesist 1o, 293-298 (1961)

88) SCHWARTZKOPF, W.:
Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander
Z. f. klin. Med. 157, 156-166 (1962)

89) SCHWICK, G.:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen
Laboratoriumsblätter Behringwerke

9o) SCHWICK, G., U. FREUND:
Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel
Dtsch. med. Wschr. 87, 737-741 (1962)

91) SEEGERS, W.H., W.G. LEWINE, G.A. JOHNSON:
Inhibition of Prothrombin Activation with Dextran
J. Apl. Physiol. 7, 617-62o (1955)

92) SPIELMANN, W.:
Können moderne Plasmavolumenexpander die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen vor Bluttransfusionen stören?
in: HORATZ, K., R. FREY: Schock und Plasmaexpander
Springerverlag, 152-154 (1964)

93) WEESE, H.:
Therapeutische Möglichkeiten mit Blutersatzstoffen
Münch. med. Wschr. 95, 456-459 (1953)

94) WIEMERS, K., R. BÜCK:
Die Infusionstherapie in der Chirurgie
Anaesthesist 1o, 18-27 (1961)

95) WOLLHEIM, E.:
Das Blutvolumen nach Plasma- und Bluttransfusionen
Dtsch. med. Wschr. 83, 1117-112o (1958)

96) WOLLHEIM, E.:
Hypo- und Hypervolämie
in JUST, O.H., H. LUTZ: Genese und Therapie des haemorragischen Schocks, Thiemeverlag 31-32 (1966)

97) ZEKORN, D.:
Verweildauer, Verteilung, Ausscheidung und Abbau von Gelatineplasmaersatzlösungen
(Vortrag) in: Sympos. über Plasmaersatzpraeparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat. im Druck

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Dozent Dr. K.-H. M ü l l e r für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. M. S c h w a i g e r und Herrn Prof. Dr. H. O e h m i g , die mir das Patientenmaterial zur Verfügung stellten und es mir ermöglichten, die praktischen Arbeiten in der Chirurgischen Universitätsklinik und im Anaesthesiezentrum der Universitätskliniken Marburg durchführen zu können.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Th. H u m m e l für die Hinweise bei der statistischen Auswertung der Volumenergebnisse, sowie Frl. V o s s und Frau S e i b k e , die mich in die Labortechnik der Gerinnungsbestimmungen einwiesen.

L e b e n s l a u f

Am 23. April 1942 wurde ich, Eckhard S c h r i c k e l , als Sohn des Bundesbahnbeamten Franz Schrickel und dessen Ehefrau Anna geb. Gliem in Obersuhl/Kreis Rotenburg geboren.
Im Frühjahr 1949 trat ich in die Volksschule in Obersuhl ein. Ab April 1953 besuchte ich das Private Realgymnasium in Obersuhl bis zum Frühjahr 1958, danach die Werratalschule in Heringen/Kreis Bad Hersfeld. Hier bestand ich im März 1962 die Reifeprüfung. Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich im Sommersemester 1964 das Medizinstudium an der Universität Marburg. Hier bestand ich im März 1965 das Vorphysikum, im Oktober 1966 das Physikum. Im Sommer 1965 heiratete ich die Schwesternhelferin Helga Niebler. Am 26. November 1969 bestand ich an der Universität Marburg das Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Behrend, Behrendes, Bommer, Brück, Buchholz, Daume, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Ganz, Gedigl, Golenhofen, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Herrmann, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hupe, Jacob, Kamke, Karlson, Klingenberg, Knauff, Koransky, Korb, Kreutz, Lang, Lehmann-Grube, Linneweh, Lübbers, Mahr, Mann, Marghescu, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochement, Müller, Neurath, Oehmig, Petry, Pots, Rodenhäuser, Rohen, Rodeck, Schiff, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Stutte, Voss, Walcher, Wendt, Willenbockel, Witzel, Zilliken.